

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE 563

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Gilbert JALEF

Ancien interne de l'Hôpital de Saint-Denis

Né le 11 Juin 1905 à BEAUNE-LA-ROLANDE (Loiret)

LE

CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ET SES

APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIES VIEILLEMARD

16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

—
1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Gilbert JALEF

Ancien interne de l'Hôpital de Saint-Denis

Né le 11 Juin 1905 à BEAUNE-LA-ROLANDE (Loiret)

LE

CHLORHYDRATE DE CHOLINE

ET SES

APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIES VIEILLEMARD

16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1932



LE DOYEN. M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	MARION.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	N...
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . . Histologie.
 HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.

MM.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE. . . Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . Obstétrique.
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.

MM.
 NEVEU-LEMAIRE. . . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS de COURS de CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	MOCQUOT	} Clinique chirurgicale.
CHIRAY		PROUST	
DEBRÉ.		SCHWARTZ.	
DUVOIR		LE LORIER.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	} Clinique obstétricale.
CHEVASSU.		METZGER.	
HEITZ-BOYER.		GUINIOT.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

A MESSIEURS LES DOCTEURS ARCHAMBAUD
ET BERCOVICI

Médecins de l'Hôpital de Saint-Denis

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES

de la Faculté de Médecine de Bordeaux

ET MONSIEUR LE DOCTEUR F. LEURET

Médecin des Hôpitaux de Bordeaux

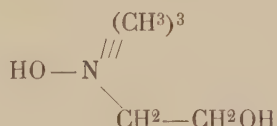
PREMIÈRE PARTIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CHAPITRE I

HISTORIQUE

La choline est une base azotée très puissante dont la formule est :



Ce corps, dont la découverte date de 1862, et dont la synthèse fut faite en 1867, paraît jouer dans les organismes, tant végétaux qu'animaux, un rôle de premier plan bien que mal élucidé encore.

Un grand nombre d'auteurs ont, depuis longtemps, cherché à connaître le rôle de la choline chez l'homme et à préciser ses effets physiologiques.

Devant l'incertitude des résultats obtenus par les différents auteurs et même leur contradiction, il nous a paru intéressant de reprendre la question à sa base et de rechercher, tant par nos travaux personnels que dans ceux déjà parus sur cette question, quelle était la valeur de la choline au double point de vue physiologique et thérapeutique.

La choline extraite de la bile par STRECKER, obtenue par WURTZ par voie synthétique, paraît avoir été utilisée pour la première fois en thérapeutique en 1912 par les auteurs allemands WERNER, ASCHER, MEHLER et SZECSI. Ces auteurs utilisèrent le borate de choline dans un certain nombre d'affections anémiantes et cachectisantes comme le cancer et la tuberculose.

Dans toute une série de publications échelonnées entre 1912 et 1915, ces auteurs, et d'autres aussi, publièrent des résultats très favorables dus à l'emploi de la choline dans le traitement des tumeurs malignes et de la tuberculose.

DEYCKE et MUCH (1) en 1908, remarquant qu'une émulsion de cerveau ensemencée de bacilles de Koch, amène rapidement une perte de l'acido-résistance, puis une lyse complète de ceux-ci, montrèrent que la lécithine est la cause de ce phénomène.

Cette action est plus complète avec le bacille d'origine humaine qu'avec le bacille d'origine bovine.

Les animaux tuberculisés par un bacille bovin, puis traités par un lysat de même origine, voyaient leur survie prolongée de huit jours en moyenne, alors que ceux qui étaient inoculés avec un bacille humain et traités par un lysat également de bacille humain restaient bien portants et ne présentaient à l'autopsie aucun signe d'infection bacillaire.

Employé en cuti-réaction comme la tuberculine, ce lysat donnait des résultats analogues, mais moins sensibles.

Continuant leurs travaux, les mêmes auteurs (2), devant l'inconstance des résultats donnés par la lécithine, utilisent ses produits de dissociation : la choline et la neurine. Ces deux substances permettent d'obtenir « in vitro » une lyse rapide et complète des bacilles tuberculeux de souches humaine et bovine quoique vis-à-vis de ces derniers la réaction soit plus lente.

Ils pensent que, « in vivo », tout doit se passer de façon identique, l'organisme réagissant contre le bacille de Koch par la production de substances bactériolysantes : la neurine et la choline. Seuls les bacilles inclus dans les leucocytes échapperaient à ce processus étant protégés par les globules blancs chargés de leur destruction.

S'appuyant sur l'expérience de SCHWARTZ qui, en irradiant un œuf couvé obtint une décomposition de la lécithine,

WERNER (3) utilise la lécithine irradiée en injections intradermiques.

Il obtient ainsi des brûlures locales comparables à celles causées par une application trop intensive de rayons X.

Les mêmes résultats sont obtenus avec la lécithine et la choline ozonisées.

Il pense que l'ozone en est la cause.

Le même auteur (4) étudiant l'action des rayons X sur les cultures pures de microbes, remarque que celles-ci sont rapidement stérilisées par irradiation. De plus, leur pouvoir toxique est diminué de deux à trois fois.

Les lésions cutanées produites par le radium ou les rayons X en application excessive, se révèlent absolument inaptes à toute prolifération microbienne; les germes les plus virulents peuvent y être injectés sans danger d'infection.

L'auteur attribue cette propriété bactériolysante des tissus aux produits de dédoublement de la lécithine, et, en particulier, à la choline.

En effet, une culture pure de microbes est stérilisée par addition de choline à 2 %.

Remarquant la ressemblance étroite qui existe entre la brûlure due à une injection sous-cutanée de choline, et celle obtenue par une action trop prolongée des rayons X, WERNER (5), en 1912, pense à substituer celle-là à ceux-ci en thérapeutique et, en particulier, dans le traitement du cancer. Il emploie la choline base et le borate de choline avec d'excellents résultats en injections locales dans le cancer expérimental de la souris.

Par injection sous-cutanée, il obtient également une disparition des cellules sexuelles du testicule sans altération appréciable des cellules interstitielles.

Le même auteur (6), renonçant à la choline base, emploie uniquement les sels de choline, surtout le borate qui lui permet d'obtenir chez la souris la guérison de tumeurs malignes volumineuses. Sur le testicule et l'ovaire, l'action est très intense, provoquant très rapidement la stérilité.

Le même résultat est obtenu vis-à-vis du cancer par addition au borate de choline de métaux lourds : sélénium, vanadium, cobalt en suspension colloïdale.

Dans un article sur la chimiothérapie de la tuberculose, MEULER et ASCHER (7) étudient le pouvoir bactériolytique des

sels de choline, dont certains (borate) sont facilement injectables dans les veines et sans toxicité.

Ils concluent à l'utilité de cette thérapeutique, seule ou comme vecteur de substances bactériotropes : comme le cuivre ou l'or.

Dans un grand nombre de cas de tuberculoses médicales ou chirurgicales, traités par le borate de choline, MEHLER (8) et ASCHER ont obtenu des résultats favorables avec maintien de la guérison apparente pendant plus d'un an.

Ils attribuent cette action à un double processus : d'abord l'action imitatrice de la choline vis-à-vis des radiations, puis son pouvoir bactériolytique propre, et concluent en espérant que le temps viendra confirmer les résultats obtenus.

BAISCH (9) utilisant le borate de choline constate que ce produit imite sur les tuberculoses chirurgicales l'action des rayons X et que, de plus, il semble avoir une action directe sur le bacille de Koch. Il sensibilise la peau à l'action des rayons X et semble surtout indiqué lorsque les lésions sont inabordables par la radiothérapie.

En 1925, KESSLER (10), assistant du Professeur PAL, de Vienne, préconisa l'emploi de la choline (chlorhydrate ou borate) dans le traitement des anémies de quelque nature qu'elles soient : anémies hémolytiques, anémies pernicieuses, anémies secondaires infectieuses ou néoplasiques.

Il accuse une augmentation des globules rouges de l'ordre de 1 million par semaine avec augmentation de la valeur globulaire et retour au taux normal de l'hémoglobine.

Depuis ces auteurs, la choline a été employée par KLEE et GROSSMANN (11) en 1925 dans les obstructions intestinales atoniques avec d'excellents résultats.

Tout récemment enfin, CARLES et F. LEURET (12) ont repris la théorie ancienne de WERNER et ASCHER et préconisé l'emploi du chlorhydrate de choline dans les tuberculoses, avec des résultats très encourageants quoique infidèles.

Remarquant que la résistance à l'infection bacillaire était très variable, d'une part dans la série animale, et d'autre part, chez l'homme entre les différents individus, ils en recherchèrent les causes dans la composition chimique du milieu sanguin et pensèrent qu'elle est conditionnée par le rapport :

$$\frac{\text{Glycémie}}{\text{Cholestérolémie}}$$

Or, le chlorhydrate de choline, en injection sous-cutanée, provoque une augmentation de la cholestérolémie et. une régulation de la glycémie. Ils l'utilisèrent en thérapeutique. Le résultat, parfois nul, fut souvent excellent, jamais les sujets n'eurent à souffrir du traitement.

Parallèlement à ces recherches cliniques, de nombreuses recherches physiologiques étaient poursuivies par BLANCHETIÈRE et CHEVALIER (13), BUSQUET et PACHON (14), CLAUDE et BLANCHETIÈRE (15), DESGREZ et CHEVALIER (16), GAUTRELET (17), HERVOUET (18), LEMOINE (19), PARISOT (20), SAWASAKI (21), TOSAKU et KINOSHITA (22).

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

La physiologie de la choline est encore bien mal connue actuellement, et les auteurs ont apporté de leurs recherches des résultats contradictoires.

La choline paraît faire partie intégrante de l'organisme, et il ne semble pas exact de considérer cette substance comme un produit de déchet.

En effet, TOSAKU et KINOSHITA ont dosé la choline par la méthode de LOHMANN et ont trouvé de la choline dans presque tous les organes :

Pancréas	de 0,015 à 0,022 %
Intestin	de 0,020 à 0,030 %
Rate	de 0,015 à 0,030 %
Muscle	de 0,012 à 0,030 %
Foie	de 0,011 à 0,015 %
Rein	de 0,020 à 0,029 %
Poumon	de 0,011 à 0,016 %

CLAUDE et BLANCHETIÈRE n'en ont pas trouvé dans le sang ; il semble pourtant que si l'on n'en trouve pas dans le sérum, il soit possible d'en déceler dans les hématies détruites par l'hémolyse (F. LEURET). Il est probable qu'il en existe aussi dans le cerveau, mais la difficulté de l'isoler de la neurine dont la formule est presque identique, n'a pas permis jusqu'à présent de la caractériser avec certitude.

Quoi qu'il en soit, sa présence certaine dans la rate, le foie, les muscles et surtout le pancréas permet de penser qu'elle joue un rôle physiologique important bien qu'encore indéterminé.

ACTION DE LA CHOLINE SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

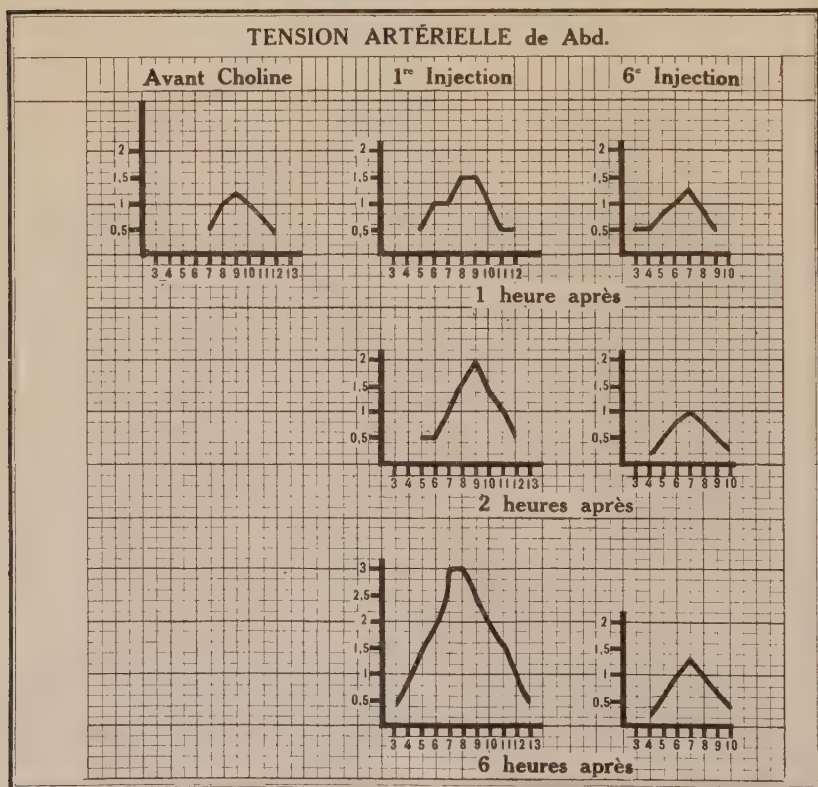
La choline a toujours été considérée comme un antagoniste de l'adrénaline et on lui attribue généralement une action excitatrice du vague. BOHN, en 1885, dénie à la choline toute action sur le régime circulatoire. DESGREZ dit que

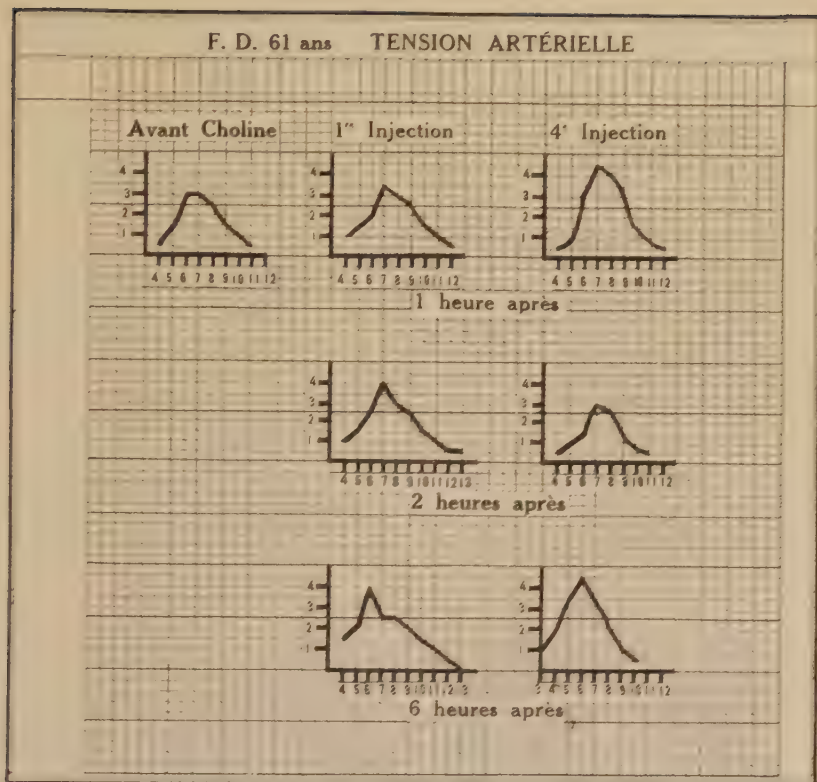
la choline abaisse la tension artérielle en même temps qu'elle accélère le rythme cardiaque ; BUSQUET et PACHON, en opposition avec les thèses précédentes, estiment que la choline amène une vaso-constriction durable, avec hypertension. Cette hypertension serait expérimentalement prolongée par double section du vague. Il s'ensuit que la choline serait pour ces auteurs un excitant non plus du vague, mais du sympathique.

En effet, BUSQUET et PACHON, en associant l'adrénaline et la choline, obtiennent une élévation de la pression artérielle avec vaso-constriction périphérique durable.

GAUTRELET pense que la choline est un hypertenseur et que c'est par sa présence qu'agissent les injections d'extraits glandulaires.

Dans leur travail du *Bulletin Général de Thérapeutique*, CARLES et F. LEURET ont publié un certain nombre de courbes de tensions artérielles prises avant et après des injections de choline. Nous publions d'autre part deux courbes relatives à des observations personnelles.





CARLES et F. LELRET estiment que la choline employée chez l'homme à la dose de deux centigrammes élève la tension artérielle dans ses trois termes et ceci, d'une façon durable. Cependant ils signalent un certain degré d'accoutumance, la réaction hypersystolique de la choline devenant de moins en moins apparente avec les injections successives.

La choline considérée autrefois comme un vago-excitant semble donc plutôt se comporter comme un excitant du sympathique. Cette opinion est du reste confirmée par les phénomènes produits au cours de l'intoxication expérimentale.

ACTION DE LA CHOLINE SUR LES SÉCRÉTIONS

Depuis longtemps, DESGREZ avait montré l'action excitatrice de la choline sur les sécrétions salivaire, rénale et biliaire.

Les résultats cliniques obtenus par le traitement cholinique tendent à faire penser que la sécrétion pancréatique est également augmentée en intensité et en qualité.

L'injection intraveineuse de choline (ZUNZ) provoque une sécrétion de suc pancréatique capable de digérer par lui-même les protéïdes coagulées alors que le suc pancréatique normal ne le peut pas.

Les malades soumis au traitement cholinique présentent une augmentation marquée de l'appétit avec appétence pour les matières grasses et accélération du transit intestinal qui paraissent relever d'une amélioration de la sécrétion duodénale.

La thèse récente de TARELLO vient à l'appui de cette opinion. Il a dosé par la méthode de BONDI la lipase pancréatique et il a trouvé une augmentation de la valeur lipasique du suc pancréatique en cours du traitement par la choline, ce qui, d'après CHIRAY, constitue un test suffisant de l'activité pancréatique.

ACTION DE LA CHOLINE SUR LE TUBE DIGESTIF

MAGNUS d'Utrecht, KLEE et GROSSMANN de Munich emploient la choline en injections intraveineuses dans les obstructions paralytiques gastro-intestinales. Ils obtiennent ainsi un rétablissement du péristaltisme gastro-intestinal.

ACTION SUR L'ÉTAT HUMORAL

L'action de la choline sur l'état humoral n'avait pas été étudiée avant les travaux de ZUNZ d'une part, et de CARLES et F. LEURET d'autre part.

ZUNZ dit que l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse et l'insuline ne modifient plus la coagulation du sang, dès qu'on les débarrasse de la choline qu'ils renferment. Celle-ci retarde la coagulation du sang pendant ses trois phases.

CARLES et F. LEURET, au cours de nombreux dosages, ont émis l'idée que la choline injectée dans l'organisme amène-

rait régulièrement une augmentation de la cholestérolémie au moins passagère et, en même temps, une régulation de la glycémie.

Ils ont effectué et publié un grand nombre de dosages de ces deux corps dans le sang, en dehors de tout traitement et au cours du traitement cholinique.

Nous avons réuni en un tableau d'ensemble les dosages effectués par divers auteurs :

1° Dosages publiés par F. LEURET et PERY (L. P.) ;

2° Dosages publiés par DUFOUT, DESPEIGNES et MATHAIS (D. D.) ;

3° Dosages relatifs aux observations du D^r ROUSSEAU (R.) ;

4° Dosages relatifs à nos observations personnelles et inédites (P.).

Nous avons cherché à classer ces dosages en 3 tableaux suivant la gravité des affections considérées. D'autre part, dans chaque tableau les cas ont été classés suivant les taux croissants de cholestérine avant traitement.

Le premier tableau, qui contient les cas graves, à évolution défavorable, montre des cholestérolémies faibles, avec

des rapports $\frac{\text{glycémie}}{\text{cholestérolémie}}$ supérieurs à 1 dans presque

tous les cas ; au contraire le deuxième, qui renferme les cas favorables, nous montre des cholestérolémies en général élevées, avec des rapports inférieurs à 1.

De plus, lorsque nous possédons plusieurs dosages l'un avant, les autres après traitement, nous pouvons constater une augmentation notable de la cholestérolémie sous l'action du traitement cholinique.

Quelle que soit la valeur que l'on attache à l'augmentation du taux du cholestérol sanguin, question encore discutée, il nous paraît certain que la choline amène une augmentation notable et régulière bien que passagère de la cholestérolémie.

Dosages de sucre et de Cholestérol dans le sang

et rapports $\frac{\text{Glycémie}}{\text{Cholestérolémie}}$

1^{er} TABLEAU — Cas graves à évolution défavorable.

Nos	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	$\frac{\text{Glyc.}}{\text{Cholest.}}$	OBSERVATIONS
1	Fr. B.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse et cortico-pleurite évolutive.....	1,71	0,50	3,42	
2	H. N.	L. P.	Tuberculose ancienne ulcéreuse du sommet droit. Poussée évolutive grave...	1,38	0,50	2,76	
3	M. X.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Mauvais état général.....	1 »	0,50	2 »	
4	M. L.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Mauvais état général.....	1,54	0,60	2,56	
5	X.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive bilatérale.....	1,70	0,75	2,27	
6	M ^{me} V.	L. P.	Tuberculose pulmonaire ulcéreuse. Spélonques énormes. Mauvais état général.....	1,30	0,75	1,73	
7	M ^{me} R.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Mauvais état général.....	1,18	0,75	1,57	
8	J. R.	L. P.	Lupus érythémateux.....	0,98	0,75	1,31	
9	R. F.	L. P.	Broncho-pneumonie tuberculeuse. Etat grave.....	1,75	0,80	2,18	
10	I. F.	L. P.	Coxalgie fistulisée. Mauvais état général.	1,16	0,80	1,45	
11	J. D.	L. P.	Adénopathies tuberculeuses multiples fistulisées. Mauvais état général.....	1,38	0,82	1,68	
12	M. L.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Décès 3 mois après le dosage.....	1,36	0,82	1,66	
13	P. T.	L. P.	Pleuro-péritonite tuberculeuse. Mauvais état général.....	1,39	0,90	1,54	
14	M. A.	L. P.	Lupus évolutif.....	0,78	0,95	0,82	
15	M ^{me} X	L. P.	Tuberculose ulcéreuse. Volumineuses spélonques. Mauvais état général.....	1,16	0,98	1,18	

1^{er} TABLEAU (*Suite*)

Nos	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
16	J. C.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse. Cortico-pleurite du côté opposé. Mauvais état général.	1,20	1 »	1,20	
17	M ^{me} C.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive bilatérale. Mauvais état général.....	»	1 ^{gr}	»	
18	R. C.	L. P.	Tuberculose pulmonaire. Lobite ulcéreuse supérieure droite. Etat grave. Décès rapide.....	0,94	1,05	0,90	
19	A. C.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse. Mauvais état général	2 »	1,40	1,81	
20	A. J.	L. P.	Adénopathie inguino-crurale tuberculeuse fistulisée. Bon état général....	0,87	1,45	0,75	
21	X.	L. P.	Mal de Pott dorsal. Etat grave.....	1,30	1,48	1,10	
22	P. L.	P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Décès	1,42	1,18	0,95	
23	T. R.	P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Décès	»	1,26	»	
24	P.	P.	Tuberculose pulmonaire très évolutive. Décès	1,51	1,28	1,18	
25	M. A.	L. P.	Mal de Pott dorsal. Etat grave	1,53	1,30	1,17	
26	X.	L. P.	Tuberculose pulmonaire. Etat grave....	1,40	1,30	1,07	
27	Z.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive bilatérale	1,46	1,30	0,89	
28	M. R.	P.	Tuberculose pulmonaire. Décès.....	1 »	1,30	0,76	
29	A. T.	P.	Tuberculose pulmonaire. Décès	»	1,31	»	
30	L. Q.	L. P.	Tuberculose pulmonaire évolutive bilatérale. Abscès froids multiples.....	1,09	1,32	0,82	
31	T. A.	L. P.	Lupus.....	1,02	1,35	0,75	
32	A. N.	L. P.	Tuberculose pulmonaire. Etat grave....	2,10	1,40	1,50	
33	X.	P.	Méningite tuberculeuse. Décès	1,33	1,55	0,85	

2^e TABLEAU — Cas à évolution favorable, soit spontanément, soit sous l'action du traitement.

N ^{os}	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
34	C. V.	D. D.	Tuberculose pulmonaire. Forme fibreuse	»	0,60	»	avant traitement
				»	1,40	»	après —
35	A. G.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse. Lobite supérieure droite	1,71	0,61	2,80	
36	H. T.	D. D.	Pleurite	»	0,70	»	avant traitement
				»	1,50	»	après —
37	M. P.	D. D.	Tuberculose cortico-pleurale	»	0,95	»	avant traitement
				»	1,65	»	après —
38	J. H.	D. D.	Tuberculose fibro-caséeuse	»	1 ^{gr}	»	avant traitement
				»	1,65	»	après —
39	R. H.	D. D.	Tuberculose fibro-caséeuse	»	1 ^{gr}	»	avant traitement
				»	1,55	»	après —
40	M. G.	D. D.	Tuberculose fibro-caséeuse	»	1,07	»	avant traitement
				»	1,95	»	après —
41	C. D.	D. D.	Tuberculose fibro-caséeuse	»	1,10	»	avant traitement
				»	1,40	»	après —
42	S. A.	D. D.	Tuberculose fibreuse	»	1,10	»	avant traitement
				»	1,30	»	après —
43	M. V.	D. D.	Tuberculose fibreuse	»	1,10	»	après —
44	H. C.	L. P.	Tuberculose pulmonaire ulcéreuse bilatérale. Etat grave	0,67	1,23	0,54	
45	Ex.	P.	Tuberculose pulmonaire évolutive. Etat grave	1,12	1,24	0,90	
46	M. F.	D. D.	Tuberculose cortico-pleurale	»	1,25	»	avant traitement
				»	1,25	»	après —
47	A. G.	L. P.	Abscès froids multiples. Lobite supérieure droite fibreuse peu évolutive ..	1,33	1,30	1,02	
48	O. S.	P.	Tuberculose pulmonaire peu évolutive ..	»	1,35	»	

2° TABLEAU (Suite)

Nos	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
				1,15	1,36	0,84	avant traitement
				0,80	0,86	0,93	après —
				0,66	1,60	0,40	— —
49	P.	R. Obs. XXIV	Tuberculose pulmonaire. Amélioration	1 »	1,49	0,67	— —
				0,80	1,50	0,53	— —
				0,80	1,48	0,54	— —
				0,70	1,50	0,46	— —
50	X.	L. P.	Pleuro-péritonite traitée par R. U. V., en voie de guérison. Bon état général ...	1,09	1,38	0,79	
51	F. M.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse. Bon état général. Guérison	1,80	1,40	1,28	
52	X.	L. P.	Tuberculose pulmonaire fibreuse.....	1,80	1,40	1,28	après traitement
53	M. B.	L. P.	Tuberculose pulmonaire. Pneumothorax spontané. Bon état général.....	1,53	1,40	1,09	
54	S.	P.	Tuberculose pulmonaire évolutive.....	1,12	1,40	0,80	
55	J. C.	D. D.	Tuberculose fibreuse.....	»	1,40	»	
56	Ch. H.	P.	Lupus de la face atteignant l'aile droite du nez, la pommette droite et la moitié droite de la lèvre supérieure. Amélioration notable par le traitement.....	1,15 1,38	1,41 1,66	0,82 0,83	avant traitement après —
57	S. F.	P. Obs. V	Mal de Pott dorso-lombaire avec abcès froid fistulisé de la fosse iliaque droite. Amélioration	1,20	1,45	0,82	
58	D.	L. P.	Entéro-péritonite bacillaire. Polyadénopa- thies bacillaires. Assez bon état général.	1,14	1,48	0,77	
59	M ^{me} L.	L. P.	Tuberculose pulmonaire sub-évolutive. Assez bon état général	1,75	1,50	1,16	
60	M. P.	L. P.	Abcès froid de l'articulation sterno-cla- viculaire gauche	1,69	1,50	1,13	
61	X.	L. P.	Pleuro-péritonite discrète. Très bon état général	1,45	1,50	0,97	
62	X.	L. P.	Pleurésie aiguë séro-fibrineuse en voie de guérison	1,20	1,50	0,80	
63	J. X.	L. P.	Tuberculose pulmonaire fibreuse. Bon état général	1,20	1,50	0,80	

2^e TABLEAU (Suite)

N ^{os}	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
64	L.	P.	Tuberculose pulmonaire cavitaire. Amélioration générale et locale. Décès à la suite d'une intervention pour sténose du pylore	1,16	1,50	0,77	
65	P. G.	L. P.	Mal de Pott cervical opéré, fistulisé	1,12	1,50	0,75	
66	D. S.	P.	Cortico-pleurite base gauche. Grosse amélioration	»	1,50	»	
67	A. S.	D. D.	Tuberculose fibro-caséuse	»	1,50	»	avant traitement
				»	1,30	»	après —
68	S. G.	D. D.	Tuberculose pulmonaire fibreuse	»	1,50	»	avant traitement
				»	1,50	»	après —
69	H. C.	D. D.	Tuberculose pulmonaire fibreuse	»	1,50	»	avant traitemen
				»	1,00	»	après —
70	F. G.	D. D.	Tuberculose pulmonaire fibreuse	»	1,50	»	avant traitement
				»	2,10	»	après —
71	M. K.	D. D.	Tuberculose pulmonaire fibro-caséuse.	»	1,50	»	après —
72	R. R.	L. P.	Ostéo-arthrite tuberculeuse du genou gauche, fistulisée, curettée, finalement réséquée. Guérison. Excellent état général.	1,78	1,55	1,15	
73	G.	P.	Tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive avec expectoration bacillifère. Très amélioré	1,24	1,55	0,80	
74	M. D.	P. Obs. XI	Pyo-pneumothorax gauche. Amélioration stabilisée pendant trois ans	1,19	1,55	0,76	
75	L. S.	L. P.	Tuberculose pulmonaire peu évolutive. Abscès froids	1,07	1,55	0,69	
76	C. R.	P.	Mal de Pott lombo-sacré avec abcès froid ossifluent. Amélioration très nette en deux mois	1	»	1,55	0,64
77	M ^{me} L.	P.	Tuberculose pulmonaire	1,50	1,60	0,94	
78	M. G.	P. Obs. XIV	Adénite cervicale bacillaire cicatrisée par le traitement. Gain de poids de 10 kgs.	1,56	1,62	0,96	
				0,93	1,63	0,57	avant traitement
79	M ^{lle} B. Obs. XXVI	R.	Tuberculose évolutive du sommet droit. Résultat très favorable	1,10	0,97	1,13	après —
				0,75	1,15	0,65	— —

2^e TABLEAU (Suite)

Nos	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
80	M ^{me} X.	L. P.	Ostéo-périostite. Bon état général.....	1,60	1,65	0,97	
81	G. L.	L. P.	Pleurésie tuberculeuse. Bon état général.	1,16	1,65	0,70	
82	Ch. F.	P.	Tuberculose pulmonaire fibreuse an- cienne. Bon état général. Continue son travail.....	1,16	1,65	0,70	
83	P. B.	P. Obs. VI	Tuberculose pulmonaire. Amélioration. Décédé de cancer du pylore.....	1,10	1,65	0,67	
84	Al. L.	P.	Tuberculose fibreuse.....	0,94	1,70	0,55	
85	J. M.	P.	Tuberculose pulmonaire.....	1,12	1,71	0,65	
				0,90	1,77	0,50	avant traitement
86	L. Obs. XXV	R.	Tuberculose pulmonaire et rénale, en voie d'amélioration.....	0,75 0,79	1,89 2	0,39 0,39	après —
				0,78	1,48	0,52	— —
				0,91	1,89	0,48	avant traitement
				0,80	1,25	0,64	après —
87	M. Obs. XXIII	R.	Tuberculose scléreuse. Amélioration...	0,83 0,80	2,45 2	0,34 0,40	— —
				0,57	1,85	0,30	— —
				0,58	1,65	0,35	— —
88	M. D.	D. D.	Tuberculose fibreuse.....	»	1,95	»	avant traitement
				»	1,65	»	après —
89	M ^{me} L. A. Obs. XXVIII	R.	Tuberculose fibro-caséuse du poulmon gauche. Amélioration.....	0,69 1,33	2,04 1,74	0,34 0,76	avant traitement après —
				0,72	2,03	0,35	— —
				0,77	2,10	0,37	avant traitement
90	M ^{me} L. Obs. XXVII	R.	Tuberculose pulmonaire fibro-caséuse. Amélioration.....	0,62 0,44	2,22 3,10	0,28 0,14	après —
				0,55	1,69	0,32	— —
91	M. L.	L. P.	Lupus et Mal de Pott. Bon état général..	0,75	2,50	0,30	

3^e TABLEAU — Dosages témoins faits en dehors de toute affection tuberculeuse.

Nos	Nom	Référence	DIAGNOSTIC ET ÉTAT	Glyc.	Cholest.	Glyc. Cholest.	OBSERVATIONS
92	X.	L. P.	Misère physiologique. Mauvais état général. Pas de B. K.....	1,20	1,17	1,20	
93	M. B.	P. Obs. XXIX	Ulcus duodénal. Guérison.....	1,10	1,15	0,95	
94	F. P.	L. P.	Maladie de Hodgkin Σ. Anémie profonde.	1,02	1,18	0,86	
95	X.	L. P.	Tabès grabataire. Cachexie. Misère physiologique	1,05	1,20	0,87	
96	M ^{me} C.	L. P.	Artério-sclérose décompensée. Insuffisance mitrale. Foie cardiaque	2,11	1,50	1,40	
97	X.	L. P.	Diabète gras	1,80	1,50	1,20	
98	M ^{me} Ch.	L. P.	Leucémie myéloïde.....	0,98	1,50	0,65	
99	F. A.	L. P.	Symphyse cardiaque rhumatismale. Cirrhose cardiaque. Hydrothorax double.	1,74	1,52	1,14	
100	X.	L. P.	Athérome artériel. Aortite.....		1,80		
101	P. A.	L. P.	Athérome artériel très accusé		2,10		

ABSORPTION DE LA CHOLINE

La choline n'est pas absorbable par voie gastrique. Elle est détruite par le suc gastrique et son administration par cette voie nous paraît absolument illusoire.

Par la voie rectale, par contre, la choline est très bien absorbée et donne tous ses effets thérapeutiques. En effet, on la retrouve dans l'urine dans un laps de temps qui varie de trente à quarante-cinq minutes après l'administration. C'est une voie de suppléance qui donne de très bons résultats, surtout chez les enfants.

Le mode de choix reste la voie sous-cutanée, son injection est indolore et son absorption très rapide.

ÉLIMINATION DE LA CHOLINE

Elle paraît n'avoir été étudiée que par DESGREZ, CARLES et F. LEURET.

DESGREZ la retrouve dans la salive.

CARLES et F. LEURET la retrouvent dans la salive, dans la sécrétion lacrymale, et décèlent sa présence dans l'urine une demi-heure environ après l'injection sous-cutanée de choline.

On en retrouve encore pendant trente-six heures environ puis elle disparaît et on n'en retrouve plus après quarante-huit heures.

La choline ne paraît pas s'accumuler dans l'organisme. Elle semble se fixer et s'éliminer dans les sécrétions pathologiques. Dans l'expectoration des tuberculeux soumis à la choline, CARLES et F. LEURET retrouvent régulièrement de la choline à l'aide du réactif de KRANT.

Dans le pus des malades porteurs d'abcès froids traités par le chlorhydrate de choline, on retrouve celui-ci dans une proportion de neuf fois sur dix alors que le pus d'abcès froids de malades non traités ne donne jamais une réaction comparable.

TOXICITÉ DE LA CHOLINE

La choline, à condition d'être exempte de toute impureté et, en particulier, de triméthylamine, ne présente aucune toxicité. F. LEURET et PERY (23) disent qu'il ne leur a pas été possible de tuer des cobayes avec des doses de chlorhydrate de choline inférieures à 0 gr. 25 par kilogramme.

Nous avons vérifié nous-mêmes ce point et nous n'avons pas pu trouver chez le cobaye une apparence d'intoxication avec des doses considérables (0 gr. 25 par kilogramme en 24 heures).

Au-dessus de 0 gr. 25 par kilog., le cobaye présente des signes d'intoxication. Ses glandes se mettent à sécréter abondamment, il présente un larmolement et une salivation intenses ; ses séreuses aussi sont le siège d'une forte réaction exsudative qui se traduit par une abondante ascite. Le péristaltisme intestinal est exacerbé et produit des évacuations très fréquentes.

L'appareil circulatoire montre une tachycardie accentuée avec forte hypertension.

La respiration voit son rythme exagéré.

De fréquentes et abondantes émissions d'urine ont lieu et, pour terminer, les extrémités se refroidissent, l'animal se

cyanose, et la mort survient au bout de quatre heures environ par exagération de tous ces troubles et paralysie progressive.

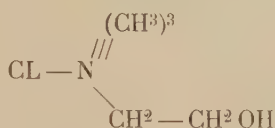
Avec une choline impure, contenant de la triméthylamine, la dose de 0 gr. 25 par kilog. est rapidement mortelle en vingt à quarante minutes ; l'intoxication se présente sous le même aspect, avec les mêmes troubles d'ordre sympathique, mais plus dramatiques encore, la paralysie ascendante progressive évoluant très rapidement et amenant la mort par phénomènes bulbaires.

Cliniquement, la choline très pure ne se montre pas toxique et il semble qu'aucun accident n'ait été signalé chez les malades soumis à ce médicament du fait du traitement.

CHAPITRE III

ÉTUDE CHIMIQUE

Le chlorhydrate de choline ou chlorhydrate de triméthylhydroxyéthylène-ammonium a pour formule :



On lui connaît plusieurs modes de préparation :

1°) A partir du jaune d'œuf par action à ébullition de la lessive de soude puis de l'acide acétique, on obtient après refroidissement au bain-marie et filtration une solution de choline, mais très impure et contenant une assez forte proportion de triméthylamine.

2°) A partir de l'amino-alcool $\text{NH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2\text{OH}$, par action de l'iodure de méthyle et de la potasse en solution dans l'alcool méthylique.

3°) A partir de la lécithine soumise à chaud à l'hydrolyse, avec un excès d'eau de baryte, puis traitée par l'acide chlorhydrique qui donne un précipité de chloroplatinate de choline, lequel, avec le chlorure de potassium, formera du chlorhydrate de choline.

4°) Actuellement enfin, le chlorhydrate de choline est préparé industriellement par combinaison de la monochlorhydrine du glycol et de la triméthylamine :



Il est nécessaire d'utiliser une triméthylamine rigoureusement anhydre et extrêmement pure que l'on prépare spécialement par réaction du formol avec le chlorhydrate d'ammoniaque et déplacement ultérieur de la base.

Le chlorhydrate de choline se présente sous forme d'aiguilles déliquescentes solubles dans l'eau et dans l'alcool et dont le point de fusion est à 243°.

Chauffé à l'ébullition en présence de soude, il dégage une odeur de triméthylamine que la choline pure ne doit pas présenter spontanément.

Ses réactions ont été rappelées dans le travail déjà cité de F. LEURET et PERY ; nous ne rappellerons que les principales :

RÉACTION DE KRANT

Le réactif est constitué par un mélange de :

Azotate de Bismuth..... 8 gr.

Azotate de Potasse en solution aqueuse (D : 1,18) 20 cc.

et de :

Iodure de Potassium..... 27 gr.

Eau 100 cc.

Avec la choline ou ses sels on obtient un précipité caractéristique rouge vif.

RÉACTIF PHOSPHO-TUNGSTIQUE

Il donne un précipité blanc avec la choline. C'est un réactif infidèle.

RÉACTIF IODO-IODURÉ

Une goutte de ce réactif donne avec la choline un précipité soluble dans un excès d'iode iodurée.

RÉACTION DE FLORENCE

Elle permet d'obtenir des cristaux de periodure de choline très caractéristiques ressemblant aux cristaux de Teichmann. De nombreux alcaloïdes donnent une réaction analogue.

RÉACTION AU SUBLIMÉ

Une solution aqueuse de sublimé à 2 ‰ forme avec la choline un précipité de cristaux blancs prismatiques.

DOSAGE DE LA CHOLINE

1°) On peut doser la choline par la méthode de LOHMANN qui consiste à précipiter la choline par le chlorure d'or en formant un aurate de choline.

Dans la formation de l'aurate de choline, certaines précautions doivent être prises (obscurité, séchage dans le vide à basse température) pour éviter les pertes (F. LEURET et PERY, déjà cités).

2°) *Méthode de Sharpe.* — On mélange le sang à 4 volumes d'alcool absolu et après 12 heures on filtre. On lave le précipité à l'alcool absolu, et on ajoute cette liqueur au filtrat.

On évapore jusqu'à consistance sirupeuse, on ajoute de l'eau, on évapore de nouveau pour éliminer l'alcool. On dialyse deux fois, on réduit la liqueur à 5 cc. On ajoute alors une solution saturée d'iode et on laisse reposer. Il se forme des cristaux de periodate de choline qu'on filtre. On y ajoute du chloroforme et on évalue la teneur en iode par comparaison.

3°) *Méthode de Marie Maxim.* — On mélange 10 cc. de sang, 30 cc. d'alcool éthylique et quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

On fait bouillir quelques minutes au bain-marie. On lave successivement à l'alcool absolu et l'éther. On dialyse contre de l'eau distillée.

Après évaporation et neutralisation, on traite par l'iodure de potassium. On recueille le précipité. On le décompose par l'acide azotique, on dissout l'iode par le chloroforme, on lave et titre par l'hyposulfite de soude. Chaque centimètre cube représente 0 gr. 0014 de chlorhydrate de choline.

DEUXIÈME PARTIE.

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE I

TUBERCULOSES

C'est surtout dans les cas de tuberculose que la choline a jusqu'ici été employée.

Les résultats furent souvent favorables, aucun accident n'a jamais été signalé avec des cholines rigoureusement pures.

L'action de la médication qui se manifeste souvent dès les premières piqûres est parfois beaucoup plus tardive et il arrive qu'on soit obligé de l'attendre plusieurs semaines, voire même deux ou trois mois.

Au contraire, une choline impure détermine de fortes réactions locales et générales qui peuvent provoquer une aggravation de l'état du sujet.

Quoi qu'il en soit, chez les malades que nous avons traités, le premier symptôme favorable fut presque toujours la reprise de l'appétit ainsi que la régularisation des fonctions digestives. Les autres signes fonctionnels, notamment la toux, les sueurs, l'expectoration, diminuaient ou même disparaissaient très rapidement. Le sommeil revenait, la température était ramenée bientôt à la normale et le poids s'accroissait de façon impressionnante, ainsi qu'en témoignent les quelques courbes qui accompagnent nos observations.

L'amélioration des signes cliniques plus lente n'en est pas moins certaine, les radiographies que nous publions en font la preuve.

L'expectoration bacillifère au début de toutes les observations qui suivent redevient négative dans beaucoup de cas, et cela au cours d'examens multiples.

Une modification importante de la formule sanguine constate généralement l'amélioration de nos malades. La formule leucocytaire qui, avant le traitement, présente une importante lymphocytose, change rapidement, les lymphocytes disparaissant pour céder la place aux gros et moyens mononucléaires témoins de la réaction de l'organisme contre l'infection.

Les abcès froids, après une première période de réchauffement, deviennent rapidement fluctuants, se fistulisent et laissent écouler un pus chocolat, bien lié, contenant de la choline et, fait très important, qui ne tuberculise pas le cobaye. La cicatrisation est très rapide.

Les autres tuberculoses chirurgicales osseuses, articulaires, génitales sont pareillement influencées par le chlorhydrate de choline.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

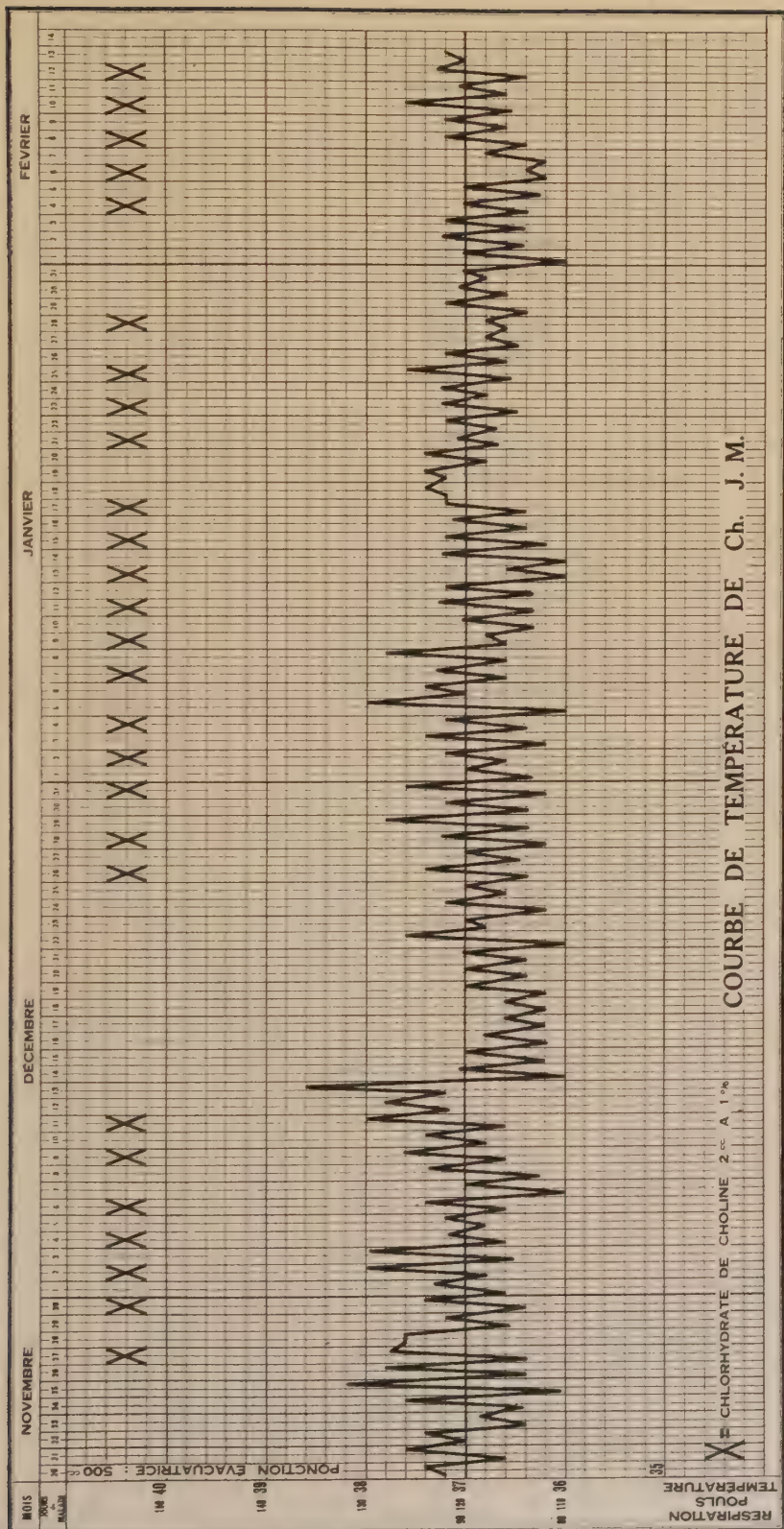
(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Ch. J. M., 34 ans, entre à l'hôpital le 19 novembre 1929 porteur d'une pleurésie tuberculeuse avec infiltration parenchymateuse sous-jacente.

Il présente un mauvais état général avec une fièvre oscillant entre 37° et 38°5.

Son expectoration examinée se révèle très riche en bacilles de Koch.

Il reçoit 28 injections sous-cutanées de 0 gr. 02 de chlorhydrate de choline, soit un total de 0 gr. 56, et sort le 14 février 1930 après trois mois de traitement, absolument stabilisé, sa température n'ayant pas dépassé 37°4 le soir depuis plus d'un mois, comme on le voit sur la feuille de température ci-contre.



OBSERVATION II

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mohamed, 29 ans, entrant le 12 mai 1931 pour une cortico-pleurite du poumon gauche, accompagnée d'un épanchement assez abondant.

Il présentait un mauvais état général, avec une fièvre à grandes oscillations dépassant souvent 39°5 le soir.

Ses crachats étaient fortement bacillifères.

Il reçut 23 injections de chlorhydrate de choline à 0 gr. 02, soit un total de 0 gr. 46, et sortit stabilisé avec une température ne dépassant jamais 37°5 le soir, et ayant grossi de plus de 4 kilogs en deux mois.

Depuis, il mène une vie normale, et cinq bacilloscopies pratiquées ont été négatives.

C'est une véritable guérison sociale et qui persiste encore.

Nous publions sa feuille de température, ses radiographies avant et après le traitement, et sa courbe de poids.

MOIS

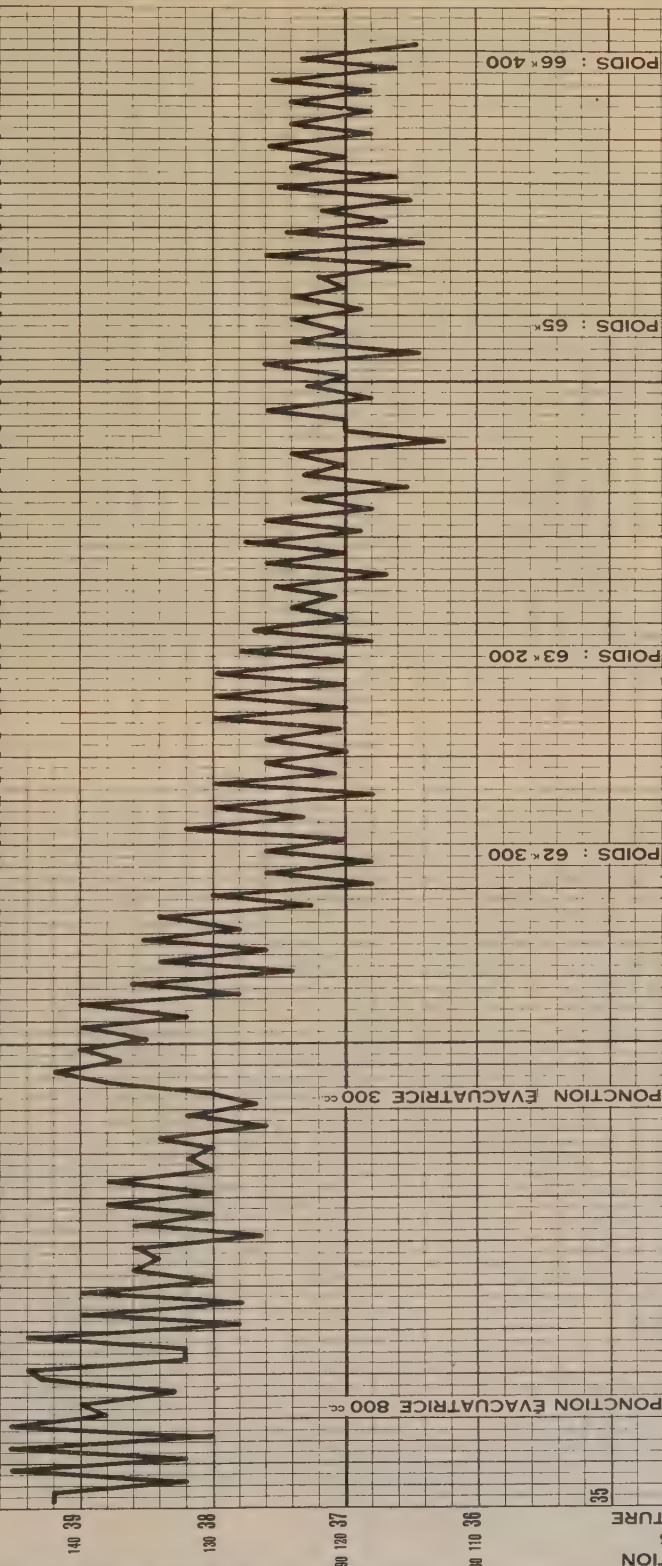
JOURS
MALADE

MAI

JUN

JUILLET

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X



COURBE DE TEMPÉRATURE DE M.

X = CHLORHYDRATE DE CHOLINE A 1 % : 2 cc

Mohamed N° 6.337

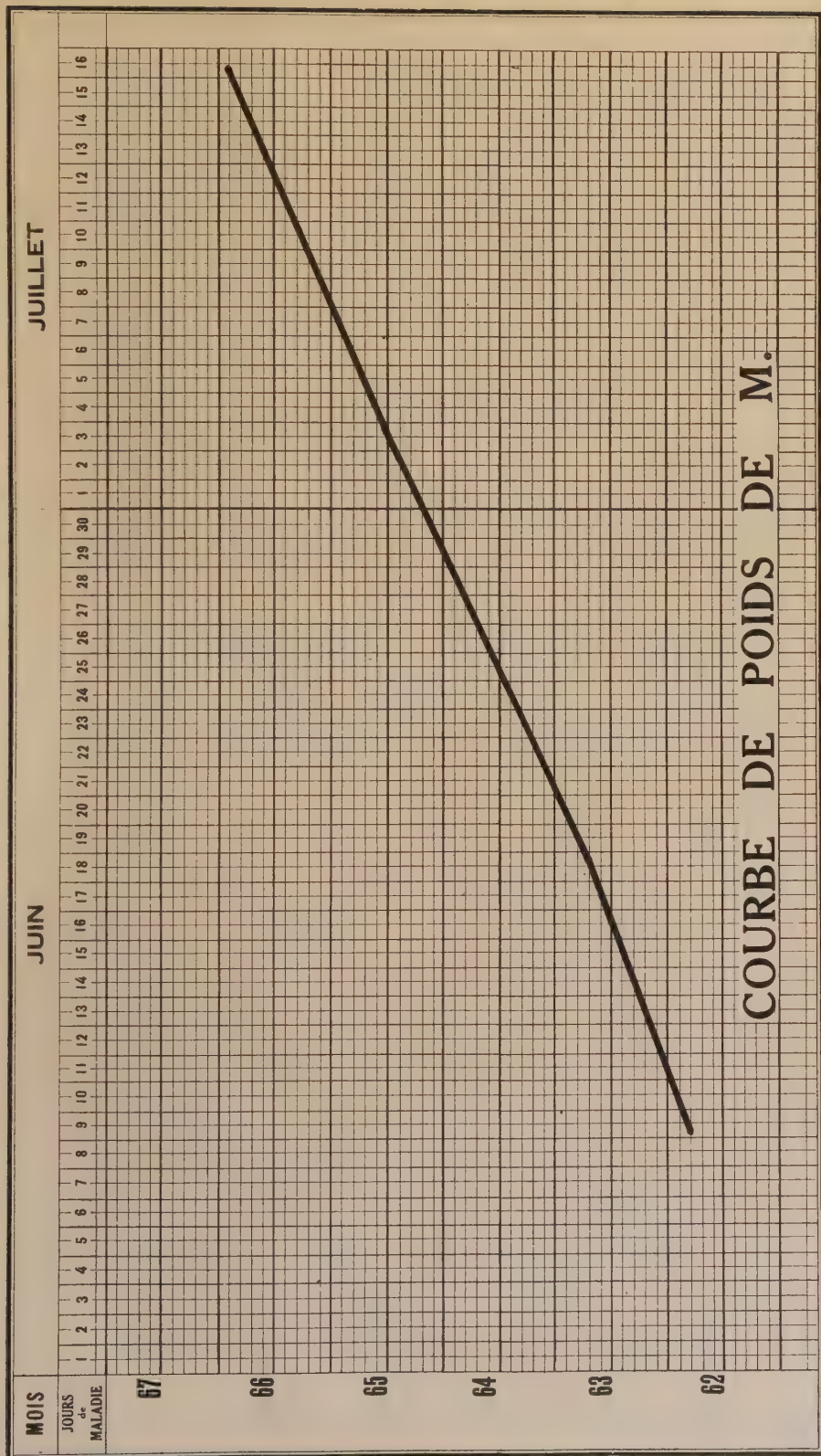


OBSERVATION II — (Avant)

Mohamed N° 8.031



OBSERVATION II — (Après)



OBSERVATION III

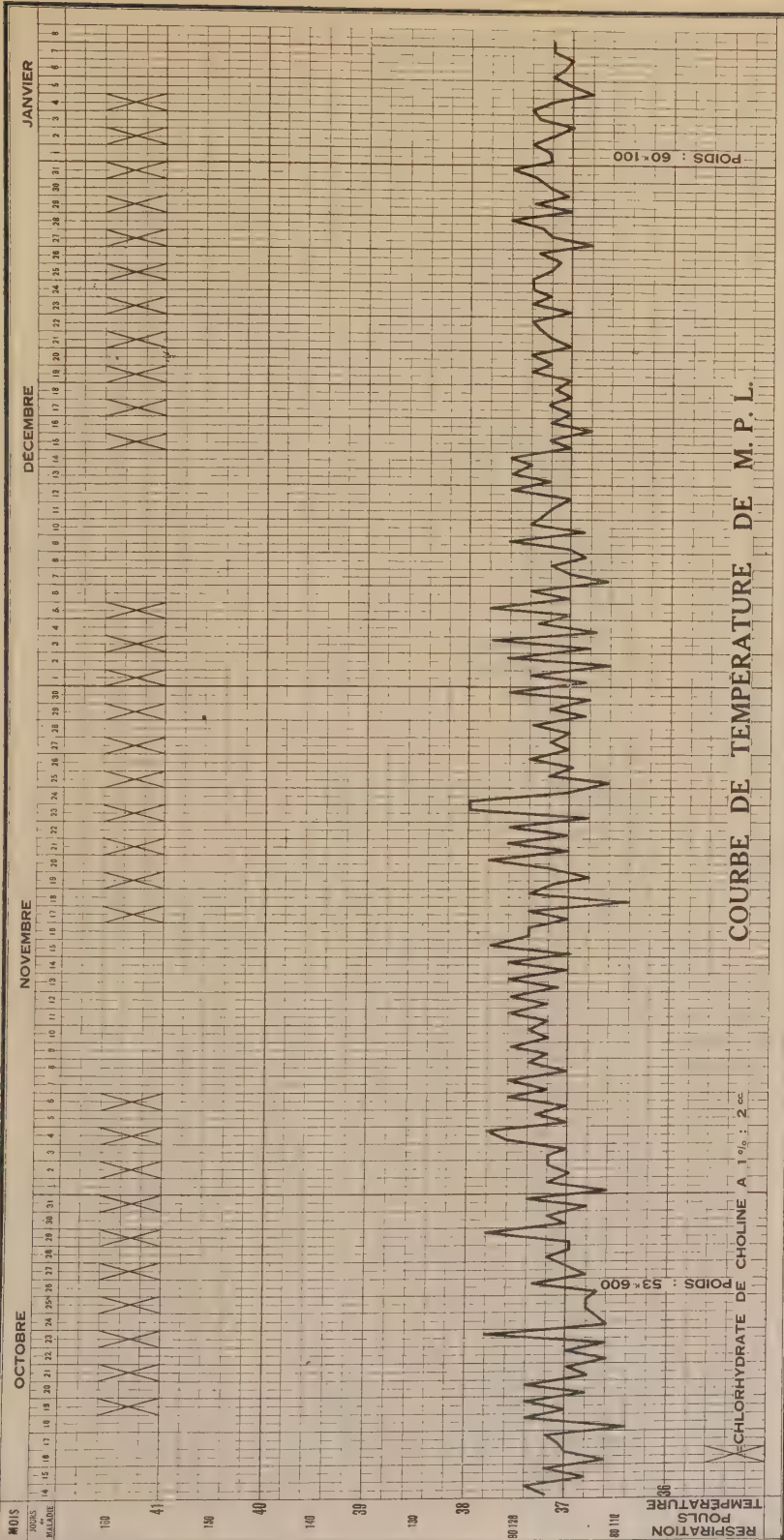
(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. P. L., âgé de 49 ans, plombier, entre à l'hôpital le 13 octobre 1931. Il est porteur d'une lobite supérieure gauche évolutive.

Des examens de crachats et de sang pratiqués à son entrée montrent une expectoration riche en bacilles de Koch et une cholestérolémie de 1 gr. 40 par litre avant le traitement.

Il reçoit 31 injections de chlorhydrate de choline à 0 gr. 02, soit 0 gr. 62, et sort le 8 janvier 1932, soit trois mois après, stabilisé et ayant gagné 6 kgs 500.

Sa cholestérolémie à ce moment est de 1 gr. 50 par litre de sang. Nous publions sa courbe de température.



OBSERVATION IV

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Jos. B., âgé de 50 ans, entré le 7 août 1931 pour tuberculose pulmonaire évolutive bilatérale avec expectoration bacillifère, est soigné par le chlorhydrate de choline.

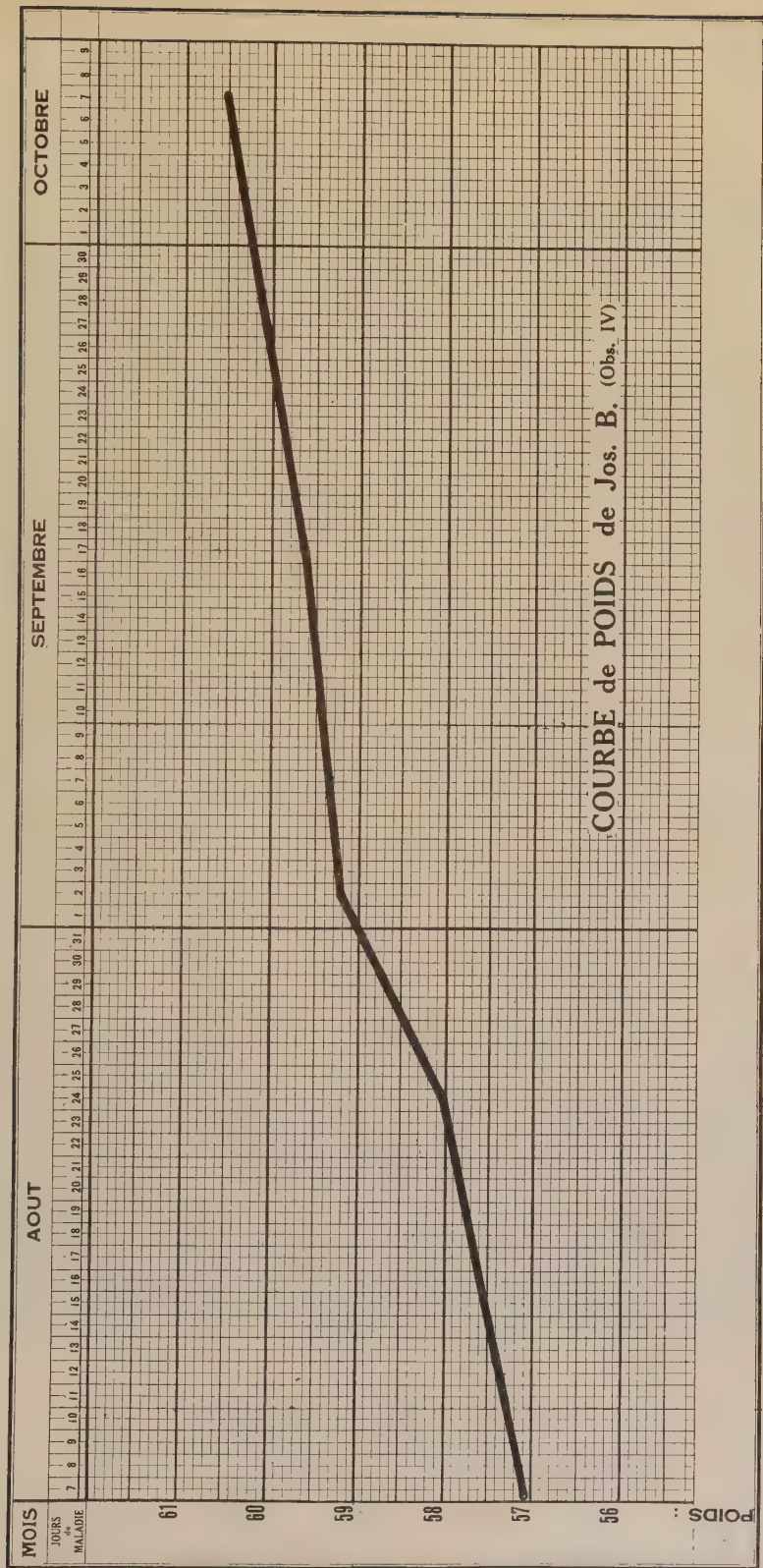
Il reçoit, jusqu'au 30 octobre 1931, 35 injections de 0 gr. 02, soit un total de 0 gr. 70.

Il quitte l'hôpital à ce moment, ayant repris 3 kgs 500.

Plusieurs bacilloscopies pratiquées depuis se sont montrées négatives.

Il s'agit d'une stabilisation durant encore à l'heure actuelle.

Nous publions sa courbe de poids.



OBSERVATION IV

OBSERVATION V

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

S. F., 27 ans, cultivateur, entre le 7 juillet 1930 pour un mal de Pott dorso-lombaire, accompagné d'un volumineux abcès froid de la fosse iliaque droite fistulisé à la suite d'une ponction évacuatrice.

A son arrivée dans le service, un examen de sang donnait les résultats suivants :

Glycémie 1 gr. 20

Cholestérolémie 1 gr. 45

Le traitement se borne à l'immobilisation sur une planche, sans extension et à l'injection de chlorhydrate de choline. Il reçoit ainsi une centaine d'injections à la suite desquelles il peut aller en avril 1931 dans un sanatorium.

Sous l'influence des injections de choline, l'*abcès froid fistulisé* de la fosse iliaque droite s'est *cicatrisé*, et lorsque le malade part au sanatorium, il n'a plus ni abcès froid, ni fistule. C'est donc là une très grosse amélioration.

Nous publions ci-contre une radiographie.

S. F. N° 2.187



OBSERVATION V

OBSERVATION VI

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Pierre B., âgé de 42 ans, est tuberculeux, avec expectoration bacillifère depuis fin 1918. Il a été gazé à la guerre, et est réformé à 90 %.

Il entre le 29 août 1930, présentant à gauche une lobite supérieure avec volumineuse adénopathie hilare, et à droite une légère sclérose pulmonaire.

Il fut successivement traité par l'allergine et la choline et sortit stabilisé au point de vue pulmonaire, mais porteur d'une polynévrite alcoolo-tuberculeuse des deux membres inférieurs.

Un examen de sang au début du traitement avait donné :

Cholestérolémie 1 gr. 65

Glycémie 1 gr. 10

Il mourut en mai 1931 de néoplasme pylorique.

Dans ce cas, le résultat du traitement reste douteux.

OBSERVATION VII

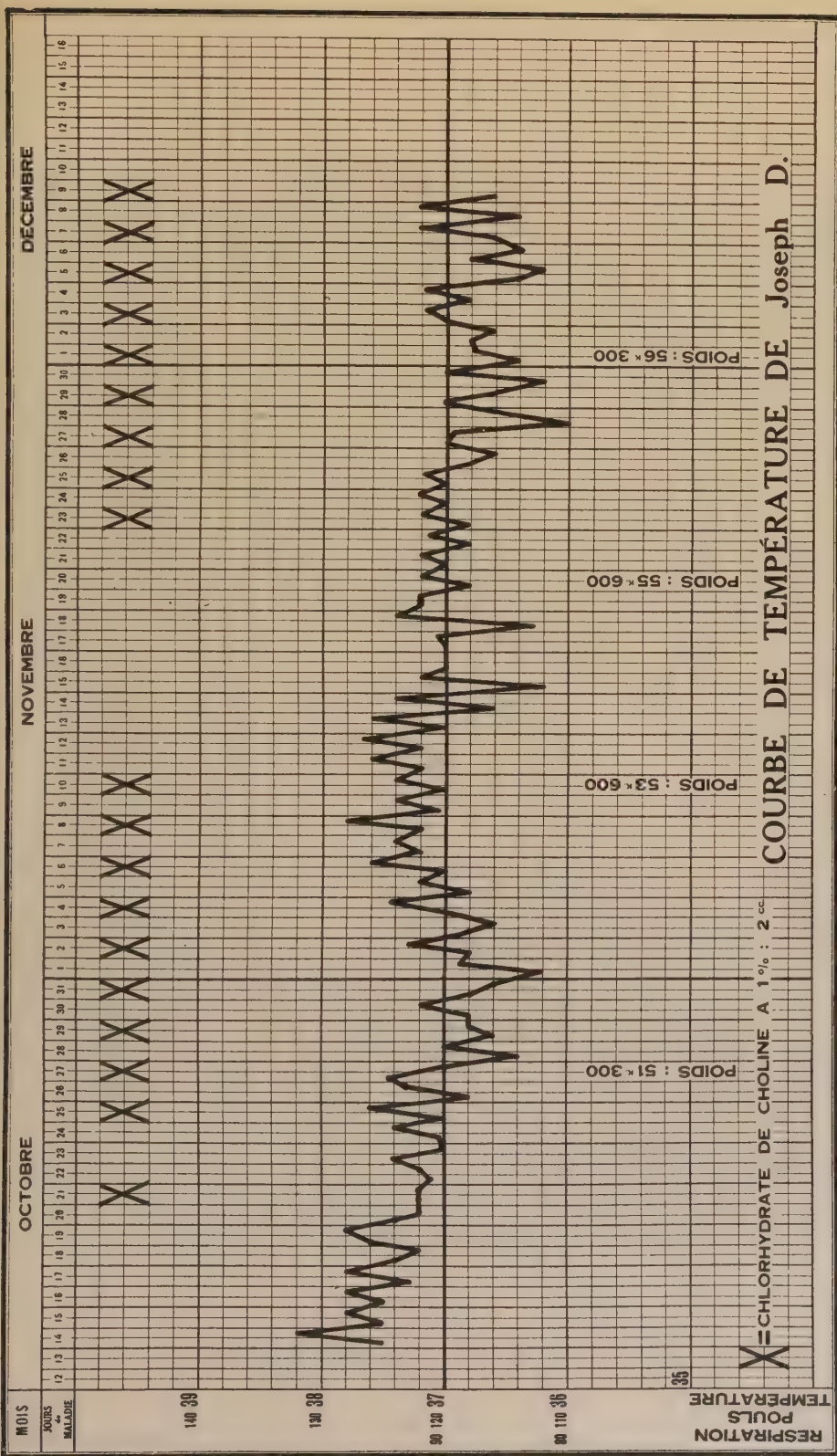
(PERSONNELLE ET INÉDITE)

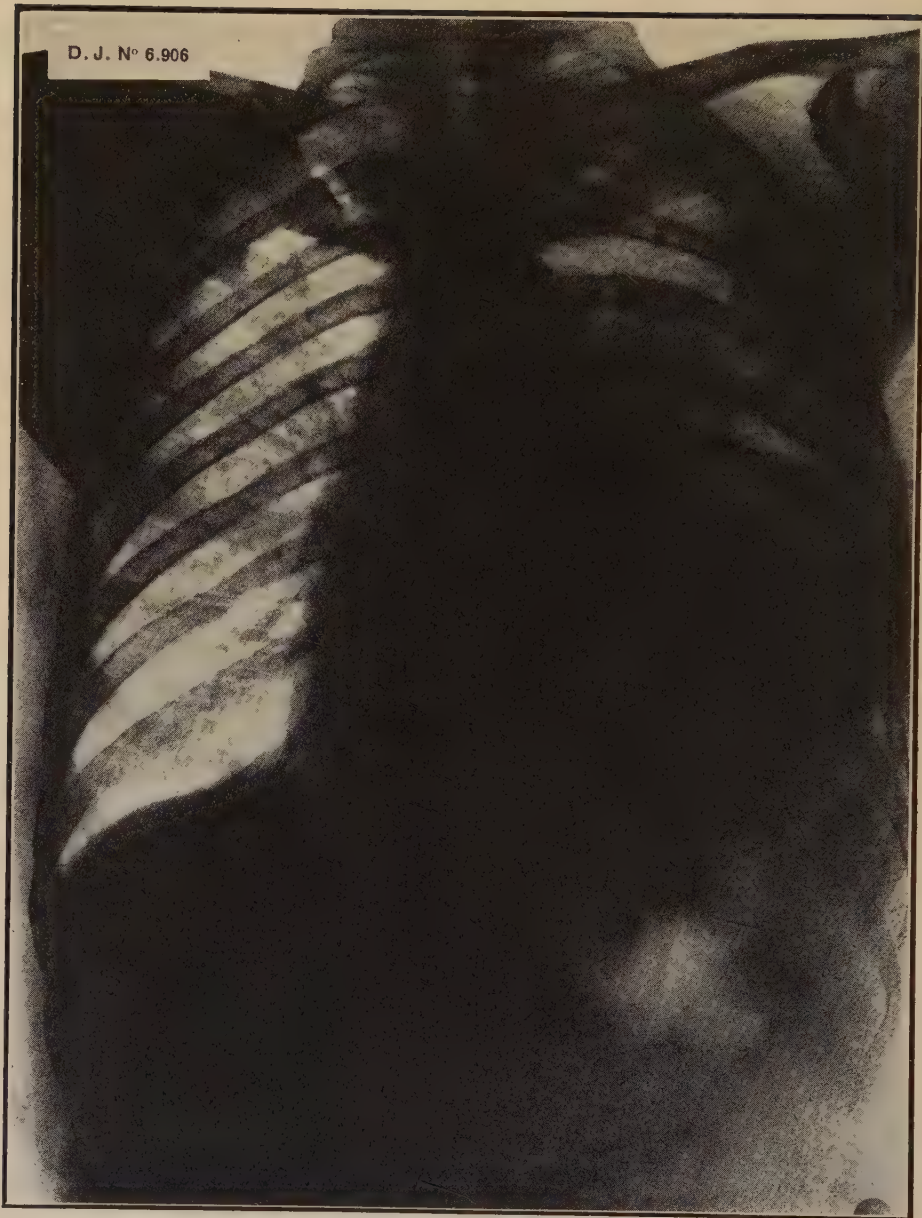
D. Jos., 43 ans, est entré le 13 octobre 1931, porteur d'une cortico-pleurite du poumon gauche avec épanchement.

Il présente une bacilloscopie positive.

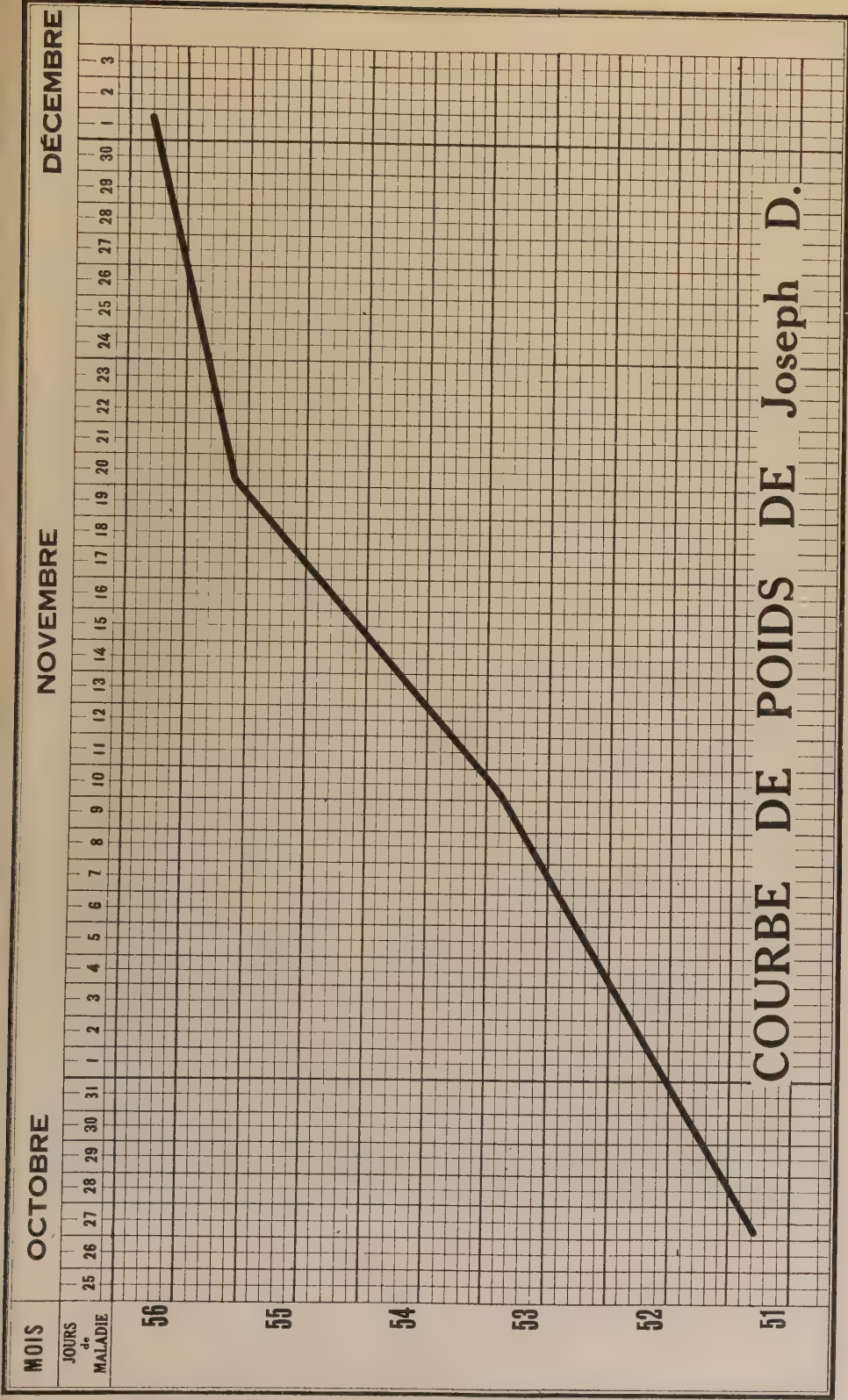
Traité par le chlorhydrate de choline, il reçoit 20 injections de 0 gr. 02, soit 0 gr. 40 au total, et sort stabilisé ayant gagné 5 kilogs en moins de deux mois.

Nous publions sa feuille de température, une radiographie pulmonaire ainsi que sa courbe de poids.





OBSERVATION VII



OBSERVATION VIII

(CARLES et F. LEURET)

J.-B. P., 36 ans, infirmier, entré le 2 avril 1930, présente à ce moment une poussée de tuberculose pulmonaire aiguë évolutive au sommet droit, pour laquelle en raison du caractère très aigu de l'affection on décide de pratiquer un pneumothorax artificiel.

Un très beau pneumothorax total est réalisé, mais à partir de la sixième insufflation, on est obligé de l'interrompre car, à chaque insufflation se produit une hémoptysie de compression très abondante.

Alors que le malade est encore fébrile, il est soumis au traitement par la choline. En quelques jours, les hémoptysies cessent et le malade devient complètement apyrétique.

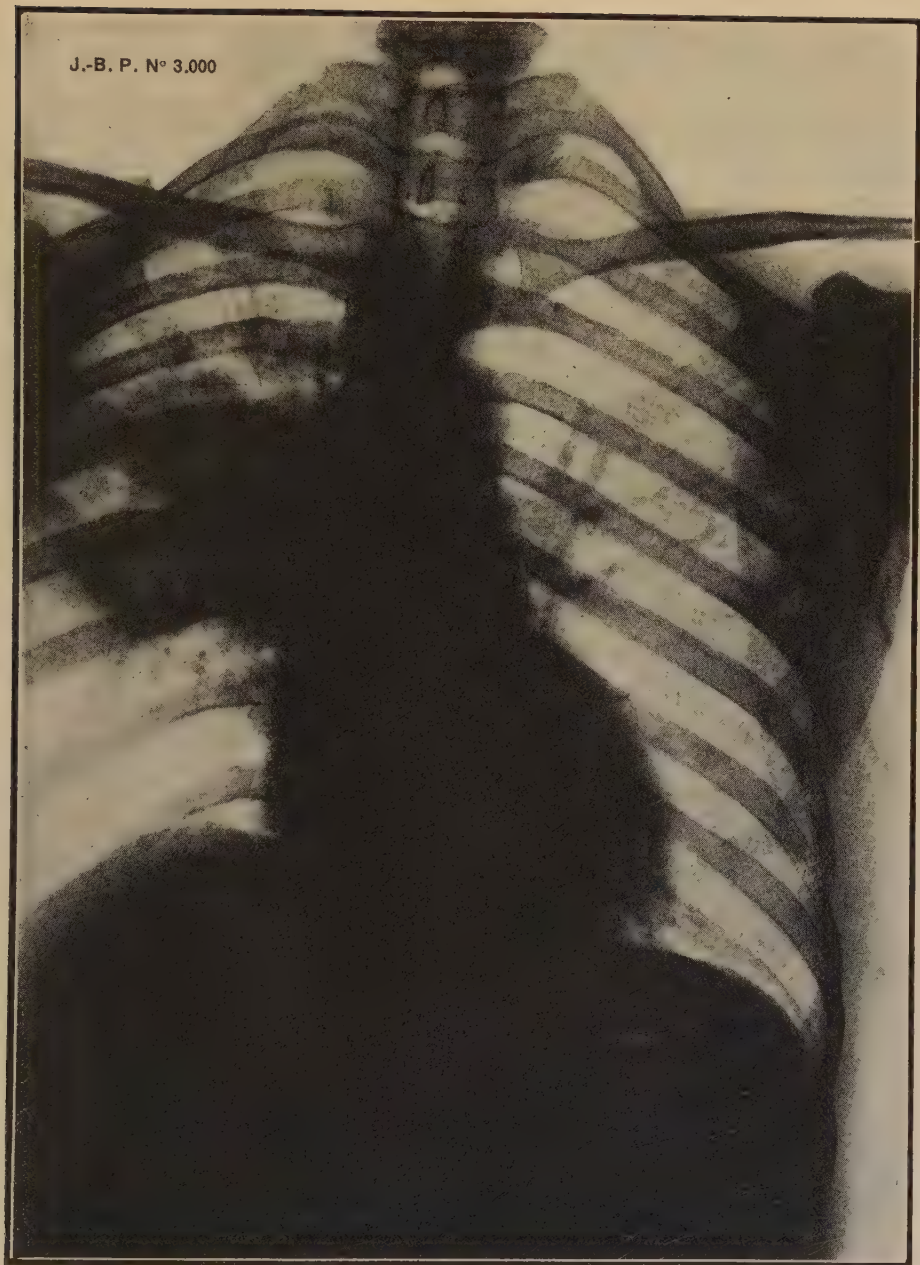
Au bout de trois mois, il est apte à reprendre une vie normale qu'il mène encore comme infirmier dans des salles d'hôpital.

Deux ans après, J.-B. P. est parfaitement bien portant, son expectoration qui était fortement bacillifère au moment de son hospitalisation a été examinée à maintes reprises depuis sa guérison, et s'est toujours révélée négative.

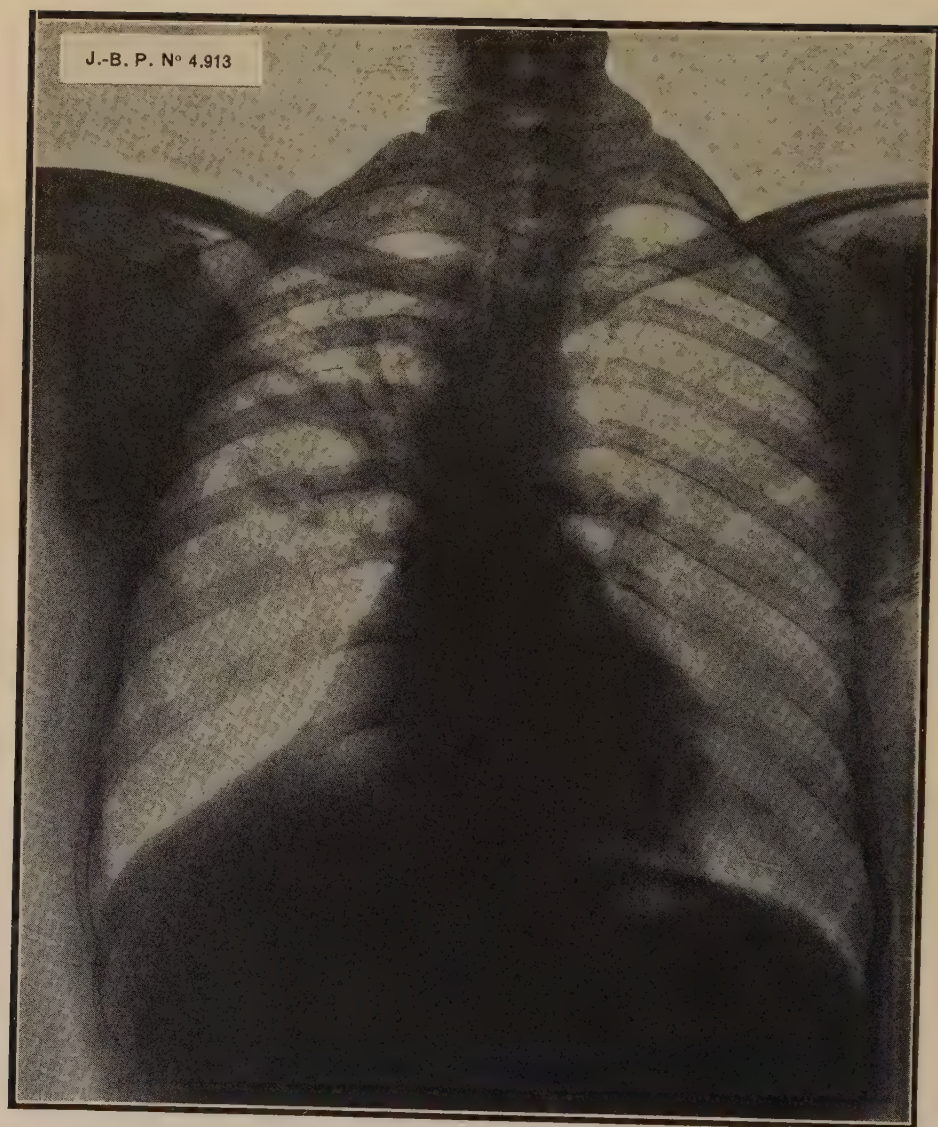
Nous publions ici ses radiographies *avant, pendant et après* la choline, ainsi que sa courbe de température.

C'est là une véritable « guérison sociale » qui se maintient après 2 ans passés, et qui s'accompagne d'un gain pondéral de 10 kilogs.

J.-B. P. N° 3.000

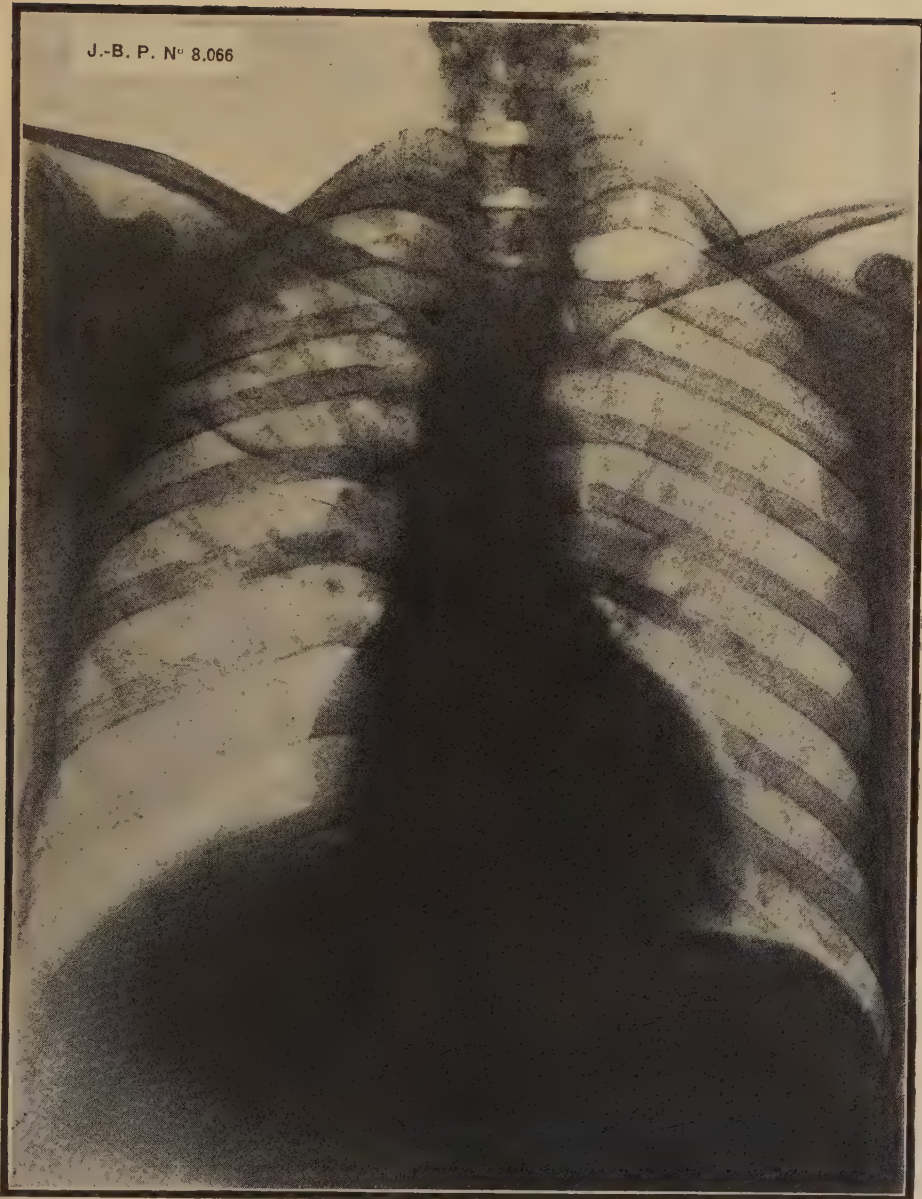


OBSERVATION VIII — (*Avant*)

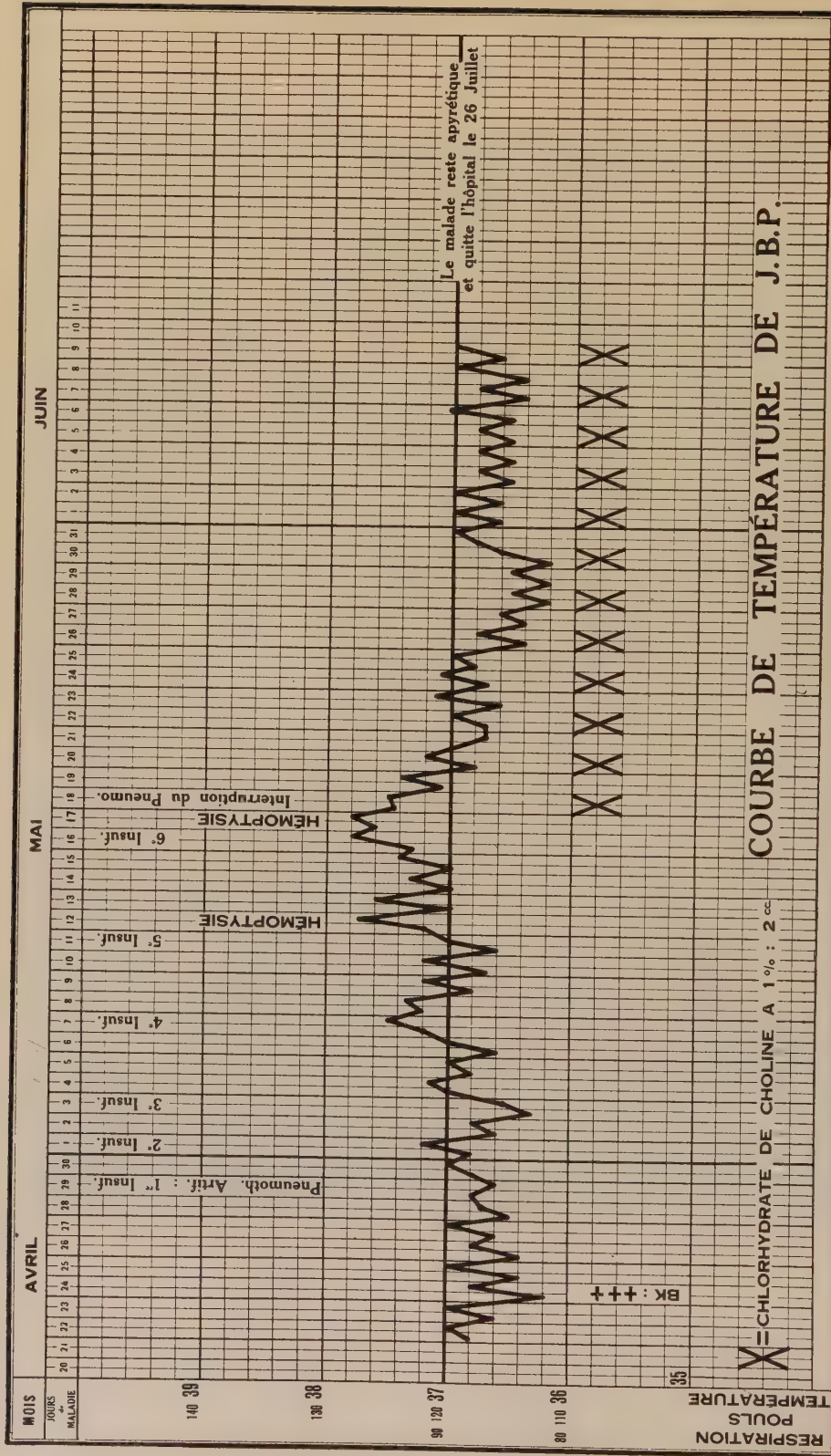


OBSERVATION VIII — (*Pendant*)

J.-B. P. N° 8.066



OBSERVATION VIII — (*Après*)



OBSERVATION IX

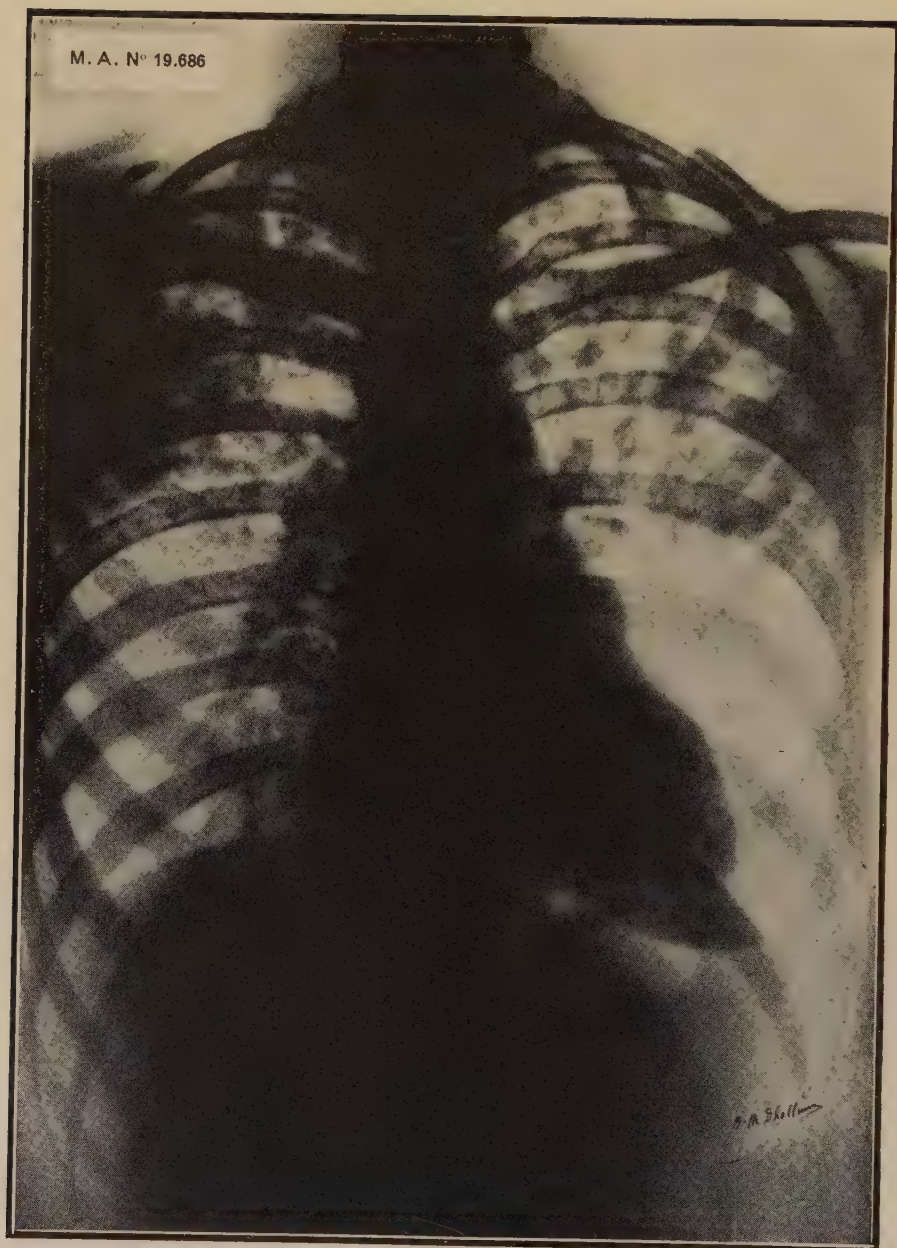
(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme M. A., de Tourcoing, soignée à Tourcoing pour ostéo-arthrite bacillaire fistulisée de l'épaule gauche et tuberculose pulmonaire bilatérale, est traitée pendant un an par le chlorhydrate de choline, à l'exclusion de tout autre médicament. Elle gagne, dans l'espace d'un an, 5 kgs 500.

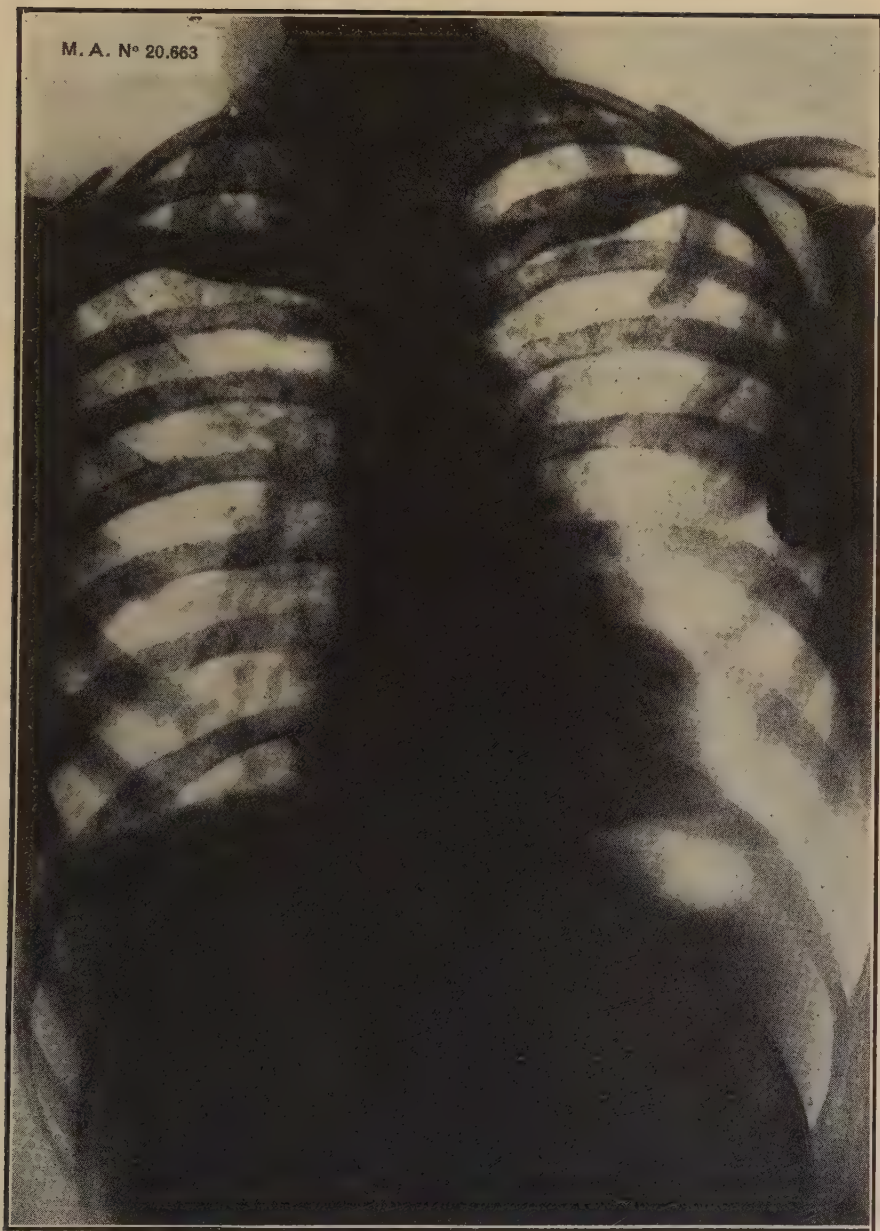
Au bout de ce temps, l'ostéo-arthrite de l'épaule a cessé d'être douloureuse, la malade peut se servir de son bras, les fistules sont devenues punctiformes ; une seule d'entre elles donne encore de la sérosité.

Au point de vue pulmonaire, la malade ne tousse plus et ne crache plus. Les deux radios que nous publions, faites à un an de distance, *avant* le traitement cholinique et *après* ce traitement, marquent un éclaircissement très accentué des deux plages pulmonaires.

Mme M. A., complètement stabilisée, est en bonne voie de guérison.



OBSERVATION IX — (*Avant*)



OBSERVATION IX — (*Après*)

OBSERVATION X

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. l'Abbé G., réformé de guerre pour tuberculose pulmonaire, est atteint depuis 1918.

Il a fait des hémoptysies en 1925, puis en 1929. Son expectoration contient des bacilles de Koch.

Il est traité par la choline à partir de juin 1930. Il pèse à ce moment 58 kilogs.

Après six mois de traitement, son poids est de 65 kilogs, soit un gain de 7 kilogs.

A ce moment, il ne présente plus à l'examen qu'une sclérose pulmonaire bilatérale des deux sommets complètement inactive.

En août 1930, il avait présenté une laryngite bacillaire caractérisée par une tuméfaction des cordes vocales arythénoïdiennes qui étaient rouges avec dégénérescence velvétique de la région interarythénoïdienne.

Trois mois après, alors qu'il a reçu 0 gr. 30 de Choline, le même spécialiste oto-rhino-laryngologiste, rend compte de son état en ces termes : « amélioration considérable, tuméfaction et rougeur arythénoïdiennes ont à peu près complètement disparu ».

Un an après la cessation du traitement cholinique, l'état général se maintient excellent. Le malade conserve une sclérose des deux sommets, inactive.

Des bacilloscopies répétées faites depuis ont été toutes négatives.

Nous publions ci-contre deux radiographies, avant et après le traitement.

Depuis, après une stabilisation de deux ans, M. l'Abbé G. a fait une rechute due au surmenage de la vie sacerdotale en campagne.

Abbé G. N° 6.676



OBSERVATION X — (Avant)

Abbé G. N° 7.202



OBSERVATION X — (Après)

OBSERVATION XI

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Marcel D., 24 ans, valet de chambre, est envoyé à l'hôpital porteur d'un pyo-pneumothorax gauche très important avec beaucoup de pus et dans un état tout-à-fait alarmant, préagonique.

Il est traité par le chlorhydrate de choline.

Avant le traitement, un examen de sang montre :

Glycémie 1 gr. 19

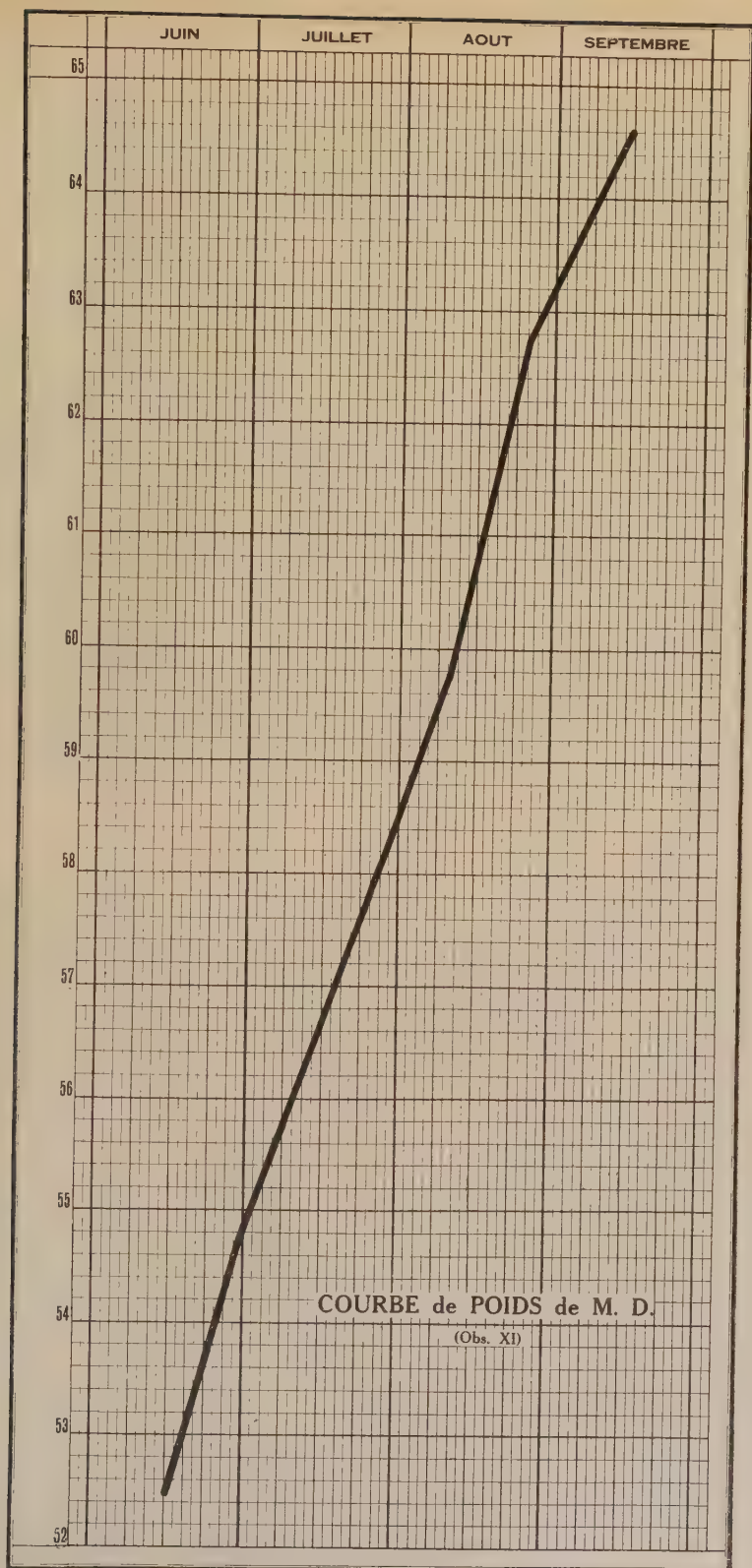
Cholestérolémie 1 gr. 55

Au cours du traitement il se rétablit ; son pyo-pneumothorax ne bouge pas, mais il se remet à manger et *gagne 12 kilogs en trois mois*.

Il reprend son travail porteur de son pyo-pneumothorax qui reste tout-à-fait stationnaire, et *il est trois ans ainsi*, faisant son service, sans tousser, ni cracher, mangeant bien, vivant bien.

Il meurt trois ans après de granulie, après avoir mené les derniers mois une vie des plus désordonnée.

Nous publions une courbe de poids de ce malade.



OBSERVATION XI

OBSERVATION XII

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme S. M., 38 ans, entre à l'hôpital, le 29 mai 1930, pour des douleurs abdominales accompagnant une masse volumineuse située dans l'hypocondre gauche. Après de nombreux examens cliniques, radiologiques et de laboratoire, qui révèlent la parfaite intégrité du tube digestif, des reins et des organes du bassin, et étant donné que cette malade présente des antécédents et qu'elle conserve des signes de tuberculose pulmonaire, on conclut à une adénopathie mésentérique d'origine tuberculeuse.

Sous l'action du traitement cholinique, la tumeur disparaît, les douleurs cessent, l'état général s'améliore. La température qui, au début, oscillait vers 38° ou 38°5 se stabilise à 37° et la malade quitte l'hôpital après deux mois et demi de traitement, ayant gagné près de 4 kilogs.

Nous publions deux radiographies de cette malade, dont la guérison s'est maintenue depuis deux ans.



OBSERVATION XII



OBSERVATION XII

OBSERVATION XIII

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. A. J., 66 ans, comptable, est soigné pour ostéite de la malléole interne gauche fistulisée et spina-ventosas de la première phalange de l'auriculaire gauche et de la deuxième phalange de l'annulaire droit, également fistulisés.

Plusieurs chirurgiens consultés proposent l'amputation des deux doigts.

Néanmoins, on essaie la choline. Sous l'influence du traitement cholinique, les lésions s'améliorent, les fistules se tarissent et se cicatrisent.

A l'heure actuelle, les spina-ventosas sont guéris ainsi que le prouvent les photographies et les radiographies que nous publions.

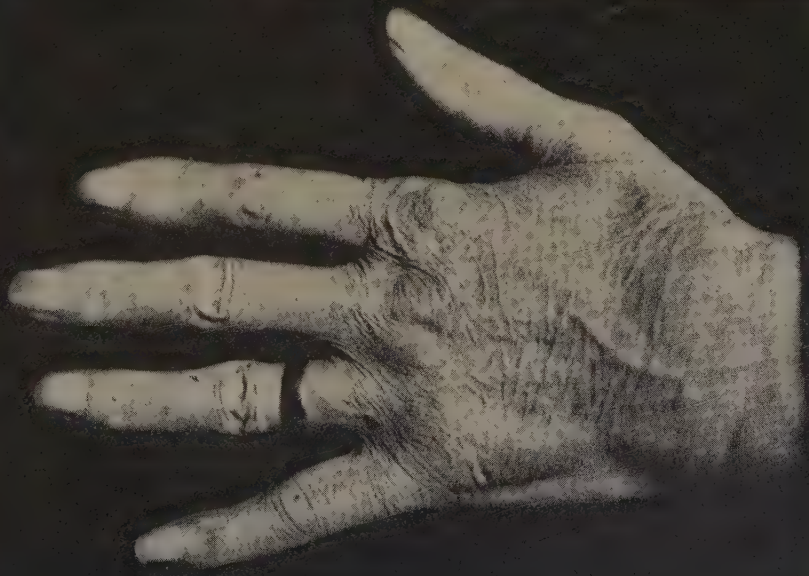
Quant à la lésion malléolaire elle était à peu près cicatrisée, quand récemment, notre malade fut traumatisé à ce niveau, en sorte qu'il présente actuellement un volumineux abcès chaud du cou-de-pied d'origine traumatique, actuellement guéri.

Malgré l'extrême rareté de la guérison de ces lésions, il s'agit là d'une véritable guérison de deux spina-ventosas de l'annulaire droit et de l'auriculaire gauche.

A. J. N° 8.112



OBSERVATION XIII



OBSERVATION XIII

A. J. N° 8.112



OBSERVATION XIV

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme Marie G., 25 ans, domestique, entre à l'hôpital en février 1930 pour une adénite bacillaire cervicale droite ; elle présente, en effet, dans cette région, une masse fluctuante de la grosseur d'un œuf de poule.

En outre, elle a quelques petits ganglions occipitaux et, de l'autre côté, une légère adénopathie carotidienne.

Son appareil respiratoire est cliniquement sain. On la traite par la choline pendant un an, à raison d'une injection de 0 gr. 02 tous les deux jours, avec de courtes périodes de repos de quelques jours tous les mois.

Un mois après, la masse est entièrement fluctuante. Une ponction est faite qui ramène un pus de consistance sirupeuse.

Ce pus contient 1 gr. 23 de cholestérol. On peut y déceler la présence de choline. Inoculé il ne tuberculise pas le cobaye.

Puis la masse se fistulise et rapidement se cicatrise en deux mois et demi.

Un an après la malade est complètement guérie comme le montrent les deux photographies (pages 72-73). Elle a repris 10 kilogs et jouit d'une santé parfaite.

Sa guérison s'est maintenue jusqu'à l'heure actuelle, et elle est mère d'un enfant qui, vacciné par le B.C.G., est dans un état de santé superbe.



OBSERVATION XIV



OBSERVATION XIV

OBSERVATION XV

(Docteur REVERDY, de Montpellier)

Il s'agit d'une jeune fille présentant au sommet pulmonaire droit un petit foyer de ramollissement avec expectoration bacillifère, le tout survenant trois ans après une pleurésie purulente non bacillaire du même côté, extrêmement grave, mais paraissant guérie.

On injecte environ 25 ampoules de 0 gr. 02 de chlorhydrate de choline (une injection tous les deux jours).

Il persistait après le traitement une fièvre vespérale légère, un peu de toux et d'expectoration.

L'état général était bon, les signes cliniques n'avaient pas évolué.

Le traitement est continué.

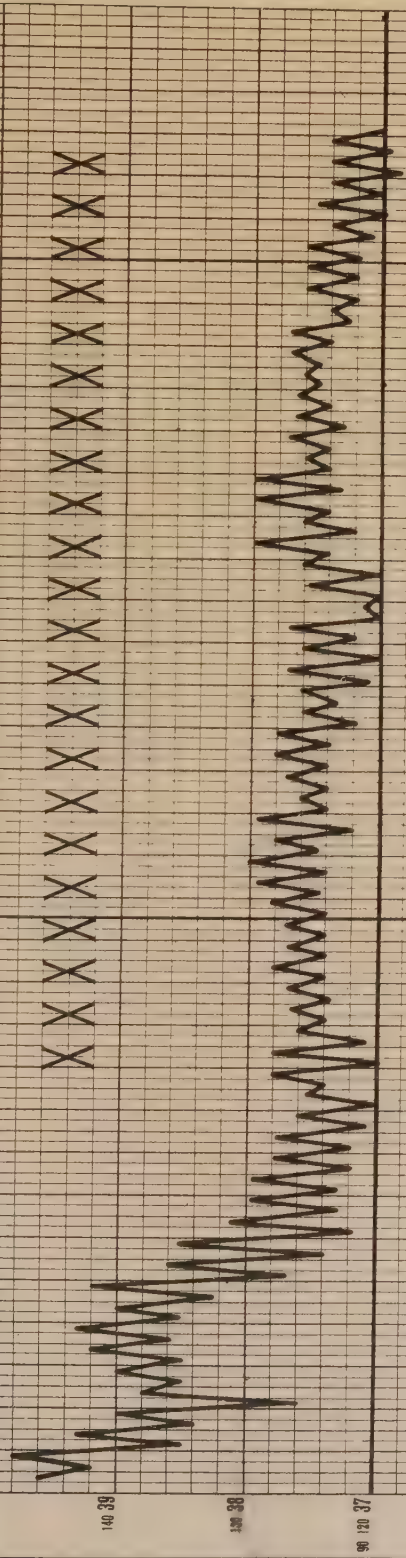
Nous publions ci-contre la feuille de température de cette malade.

MOIS

JOURS

MALADE

5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13



X = CHLORHYDRATE DE CHOLINE A 1 % : 2 cc

RESPIRATION
POULS
TEMPERATURE

OBSERVATION DU D^r REVERDY de Montpellier

OBSERVATION NV

OBSERVATION XVI

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme C. D., âgée de 24 ans, est hospitalisée pour une pleurésie droite, avec mauvais état général, s'accompagnant d'une fièvre hectique.

Elle ne présente aucun antécédent, ni personnel, ni héréditaire.

On commence, quelques jours après son entrée, un traitement cholinique qui fait rapidement disparaître tous les signes fonctionnels et généraux : fièvre, transpiration, insomnie, amaigrissement, toux, etc... L'appétit revient, ramenant un gain de poids très net.

Après un mois de traitement, les signes physiques ont considérablement changé. Il ne persiste qu'une légère diminution de sonorité de la base droite qu'accompagnent de nombreux frottements.

Deux examens de sang pratiqués, l'un au début, l'autre à la fin du traitement, donnent ces résultats :

	1 ^{er} examen	2 ^e examen
Gros et moyens mononucléaires.	14 %	22 %
Lymphocytes	21 %	14 %

OBSERVATION XVII

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. F. D., 61 ans, imprimeur, présenta en 1925 une pleurésie droite avec épanchement et expectoration bacillifère.

Depuis, il eut des bronchites à répétition, avec de fréquentes hémoptysies.

Il entre à l'hôpital pour son mauvais état général, sa toux et son abondante expectoration.

A l'examen, il présente de nombreux râles sous-crépittants disséminés sur les deux champs pulmonaires. Son expectoration renferme de nombreux bacilles de Koch.

Une radioscopie montre une infiltration bilatérale avec aspect de mie de pain généralisé des deux plages et pommelures juxta-hilaires. Le diaphragme est déformé, accroché, et les sinus sont bloqués des deux côtés.

On obtient une *amélioration considérable* de l'état général sous l'action du traitement.

Le malade recouvre l'appétit et le sommeil, tousse moins et crache très peu.

Deux examens de sang au cours du traitement donnent les résultats suivants à une quinzaine de jours de distance :

	1 ^{er} examen	2 ^e examen
Grands et moyens mononucléaires	17 %	26 %
Lymphocytes	16 %	11 %

OBSERVATION XVIII

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. J. C., 28 ans, manœuvre, est soigné pour bacillose pulmonaire évolutive bilatérale, mais surtout marquée à gauche.

Il tousse et crache beaucoup et transpire abondamment la nuit.

Son expectoration est riche en bacilles de Koch.

Il est traité par la choline et rapidement on voit s'amender ses troubles fonctionnels et généraux, et il présente une euphorie très marquée.

Deux examens de sang pratiqués à une quinzaine de jours d'intervalle ont donné les résultats suivants :

	1 ^{er} examen	2 ^e examen
Gros et moyens mononucléaires.	3 %	18 %
Lymphocytes	23 %	12 %

OBSERVATION XIX

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. D., âgé de 30 ans, présente en mai 1930 un amaigrissement de 4 kilogs qui ramène son poids à 55 kilogs.

Il n'a pas d'appétit, se fatigue très vite, tousse beaucoup, est enroué, et fait fréquemment des poussées de température à 38° ou 38°5. Il a une forte tachycardie à 125 par minute. A l'auscultation du sommet gauche, on trouve en arrière des signes de ramollissement avec de nombreux craquements humides. Le sommet droit ne présente que des signes d'infiltration au premier degré. Les deux régions scapulaires sont le siège d'une forte amyotrophie.

L'expectoration contient de nombreux bacilles de Koch.

La radioscopie montre un granité de la partie moyenne du sommet gauche, un granité plus léger du sommet droit, de la région du hile et au-dessous, et disséminés, des points opaques de la dimension d'une petite noisette.

Le 29 juillet 1930, après un mois de traitement par la choline, la température tombe peu à peu et redevient normale : le malade, euphorique, a très bon appétit. Son poids est de 56 kgs 960. Il a à peine quelques crachats au réveil, et l'auscultation ne décèle plus de craquements, mais offre une impression d'assèchement du sommet gauche.

Le 6 octobre, après 4 mois de traitement cholinique, il ne tousse plus, pèse 62 kgs 500, son expectoration ne renferme plus de bacilles et diminue considérablement. La température n'a jamais dépassé 37°3 le soir, 36°4 le matin, et le malade se sent très bien.

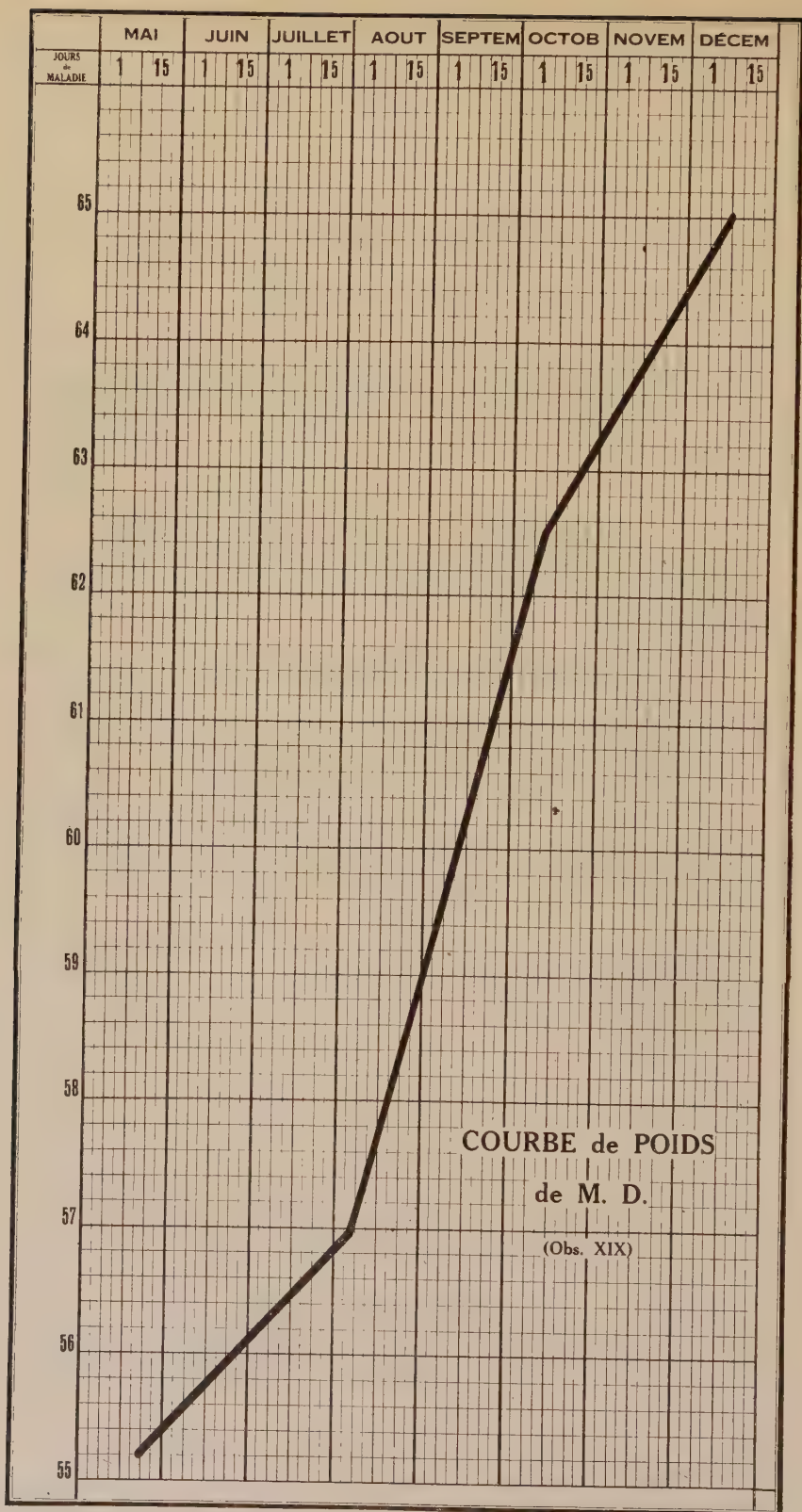
A un nouvel examen radioscopique, le sommet gauche reste encore gris et ne s'éclaire qu'imparfaitement à la toux. Le tiers supérieur du champ présente une zone de condensation au-dessous de la clavicule, mais elle est moins dense et moins étendue que dans la précédente radio.

Le 8 décembre, après continuation de la choline, le poids est de 65 kilogs, soit un gain de 10 kilogs depuis le début du traitement. M. D. ne tousse plus, ne crache plus, se déclare et se sent en parfait état.

L'examen révèle la persistance de quelques signes d'adénopathie trachéo-bronchique à droite, et d'une inspiration légèrement saccadée en avant.

Il s'agit donc là d'une véritable « guérison sociale ».

(On trouvera page 80 sa courbe de poids.)



OBSERVATION XX

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. N., 27 ans, fut déjà traité en 1927 pour typhobacillose (3 mois). Dans la suite il fait une volumineuse adénopathie cervicale avec tuberculose pulmonaire des deux sommets. L'examen des crachats montre une *bacilloscopie positive*.

Il fait en 1929 de fréquentes poussées de fièvre à 38°-38°5 témoins d'une tuberculose évolutive du sommet droit et de la base gauche. L'adénopathie persiste malgré la radiothérapie.

Il a deux enfants qui meurent à 1 an et demi et 3 ans de méningite tuberculeuse. Le troisième, vacciné par le B.C.G., survit.

En mai 1930 on commence la choline à raison d'une piqûre tous les deux jours, avec arrêt de 8 jours après chaque série de 10 piqûres. On continue sans arrêt jusqu'à ce jour. Une amélioration rapide et considérable est ainsi obtenue.

Actuellement M. N. est taillé comme un hercule, pèse 78 kilogs, a une expansion thoracique de 9 cm. (89 cm.-98 cm.) avec 412 au spiromètre.

Sa tension est de 15/8. Il ne crache plus, ni ne tousse plus. *L'examen des crachats est négatif*. Son expectoration ne renferme plus de bacilles déjà depuis trois mois. Il abuse de ses forces et mène une vie de fatigue, rentrant à 3 heures et 4 heures du matin.

A l'auscultation on note à peine une inspiration légèrement soufflante au sommet droit en avant et un murmure vésiculaire affaibli à la base gauche. L'adénopathie a disparu sauf un ganglion sous-claviculaire gauche, de dimension d'une petite amande. Il a l'apparence d'un homme très bien portant et mène une existence de gros surmenage pour laquelle il faut sans cesse le rappeler à l'ordre.

OBSERVATION XXI

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

M. C., âgé de 59 ans, a en mars 1930 une très grosse hémoptysie avec température à 39° et asthénie intense, sueurs profuses, amaigrissement. Il fait une infiltration, puis une fonte rapide de la moitié du poumon gauche.

Son expectoration est mucopurulente nummulaire, verdâtre, et renferme de nombreux bacilles de Koch.

60 piqûres de chlorhydrate de choline lui sont faites.

En août, il avait repris 10 kilogs et demi (57 kilogs-67 kgs 500). Progressivement on voit disparaître la fièvre, les sueurs, revenir les forces, l'appétit ; le malade ne crache presque plus. (On ne trouve plus de *bacilles* en novembre.)

L'examen montre une forte sclérose pneumo-pulmonaire au niveau de l'ancien foyer.

La tension artérielle est de 15/8 au Pachon.

A noter, depuis un mois, le développement d'un rhumatisme type goutteux intéressant en particulier les doigts, et s'accompagnant d'une hypercholestérolémie considérable de 2 gr. 80.

OBSERVATION XXII

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

C., âgé de 34 ans, vient consulter le 2 juin 1930.

Très fatigué depuis deux mois, il a maigri de 8 kilogs, tousse, crache, transpire la nuit et se plaint d'une toux émétisante. Il n'a pas d'appétit et présente souvent des poussées thermiques à 39°-39°2.

L'examen montre des signes d'infiltration des deux sommets, surtout à gauche, et un petit épanchement de la base droite.

Il pèse 60 kilogs ; sa tension artérielle est de 11/7.

Le 3 juillet, après un mois de traitement par le chlorhydrate de choline tous les deux jours, et le phosphate de chaux, la température tombe peu à peu à 38°5, 38°, puis 37°5. La transpiration s'atténue, il crache moins et reprend appétit, son poids s'élève à 62 kgs 600.

Les signes d'auscultation s'atténuent à gauche, à la base droite on trouve une cortico-pleurite.

Le 29 juillet, le poids est de 68 kgs 400. Le malade se sent plus fort ; sa température est de 37°5 le soir et 37°2 le matin. Il ne transpire plus et a un excellent appétit. L'examen montre les mêmes signes de cortico-pleurite à droite.

Le 23 octobre, il pèse 71 kgs 530, il a donc *repris* 11 kgs 500 en moins de 5 mois. Il se sent très bien et a recommencé à travailler. Il est socialement guéri et mène une vie à peu près normale, évitant seulement les trop grands efforts.

Il n'a plus jamais ni fièvre, ni transpiration et ne crache plus.

L'examen ne montre que des signes de légère sclérose pleurale de la base droite.

OBSERVATION XXIII

(D^r ROUSSEAU)

M. M. présente une tuberculose scléreuse classique jamais soignée.

Il vient consulter parce qu'il tousse plus que d'habitude et est surtout extrêmement fatigué. La radio confirme le diagnostic.

Deux séries de 24 injections de chlorhydrate de choline donnent un résultat superbe. Le malade a engraisé de plusieurs kilogs et il a pu reprendre son travail cependant très pénible avec la plus grande facilité.

Il tousse seulement un peu le matin.

OBSERVATION XXIV

(D^r ROUSSEAU)

M. P., dont la femme qui était bacillaire est décédée, se met à tousser et à maigrir rapidement.

A l'auscultation, on trouve quelques craquements humides au sommet droit. La radio montre une grosse diminution de transparence à ce niveau avec quelques petites taches. Après deux séries de 24 piqûres, le malade, qui a engraisé de plusieurs kilogs et qui ne tousse plus que quelquefois le matin, est revenu en bonne forme. A la radio, la diminution de transparence est beaucoup moins accentuée. C'est là un résultat très favorable.

OBSERVATION XXV

(D^r ROUSSEAU)

M. L. est atteint de tuberculose générale et rénale ayant nécessité l'ablation d'un rein. Quelques mois après l'opération, on trouve de nouveau du bacille de Koch dans les urines. Le malade prend 4 séries de 24 injections de chlorhydrate de choline au cours desquelles il présente une amélioration progressive vraiment intéressante.

La fréquence des mictions et des douleurs dans la région vésico-prostatique diminue, ainsi que la quantité de pus. A la dernière analyse on ne voit même plus de bacilles de Koch. Le malade continue à être surveillé et traité.

OBSERVATION XXVI

(D^r ROUSSEAU)

Mlle B. tousse depuis plusieurs mois, mais ne se soigne pas. A l'auscultation, on trouve des râles crépitants au sommet droit. L'existence d'une lésion à ce niveau est confirmée par la radio. La malade présente une grosse diminution de poids avec suppression totale de l'appétit et fatigue générale accentuée.

Trois séries de 24 injections de choline provoquent une amélioration progressive très importante avec reprise de l'appétit et augmentation du poids. La malade peut commencer son travail et est restée six mois sans traitement entre la deuxième et la troisième série de piqûres. Les résultats furent très favorables.

OBSERVATION XXVII

(D^r ROUSSEAU)

Mme L., atteinte de tuberculose fibro-caséeuse du poumon gauche, présente des lésions très étendues vérifiées par la radio. Le poumon droit est presque normal et seulement un peu diminué de transparence à son sommet.

On commence le traitement en mai 1930, la malade étant enceinte. Une injection sous-cutanée d'une ampoule de choline est pratiquée trois fois par semaine.

Dès les premières injections, la température qui oscillait entre 38°5 s'installe autour de 38° pour descendre même, vers la 20^e piqûre, à 37°7 ou 37°8 tous les jours. On note une grosse amélioration de l'état général avec deux kilogs d'augmentation au cours de la première série ; les forces et l'appétit sont augmentés. Des réactions favorables très accentuées se produisent au point de vue moral (euphorie). Après deux mois on pratique une deuxième série de 24 injections de choline qui provoque une augmentation de poids de 2 kgs 500 avec augmentation de l'appétit et des forces. La température se maintient tous les soirs autour de 37°. La malade supporte très bien sa grossesse.

L'accouchement se passe dans de bonnes conditions et l'enfant se présente sans accident héréditaire visible. On lui donne du vaccin de Calmette ; il se développe normalement.

En 1931, la malade a pris une nouvelle série de 24 piqûres de choline. Son état demeure très satisfaisant. A l'auscultation, les râles humides ont progressivement diminué et on ne constate plus guère que des signes de sclérose pulmonaire.

OBSERVATION XXVIII

(D^r ROUSSEAU)

Mme Lu. est atteinte de tuberculose fibro-caséuse gauche presque localisée au 1/3 supérieur du poumon et confirmée par la radio. La malade présente un assez bon état général, mais elle a maigri progressivement depuis plusieurs mois.

En mai 1930, on commence une série de 24 injections de choline (une injection trois fois par semaine). Assez rapidement, on constate une diminution de la toux et de l'expectoration avec augmentation de poids (300 à 600 gr. par semaine). Le développement scléreux se poursuit dans des conditions favorables au niveau de la lésion.

Une deuxième série de 24 injections de choline faite deux mois après la première provoque une nouvelle amélioration de l'état général avec augmentation du poids et des forces.

La malade tousse seulement le matin. A l'auscultation, les râles humides sont de moins en moins nombreux. Mais la troisième et la quatrième série d'injections de choline provoquent de nouveaux progrès dans l'état de la malade qui vaque toujours sans difficulté aux soins de son ménage.

CHAPITRE II

ANÉMIES

Chez tous nos malades soumis à la choline, nous avons constaté au cours du traitement un accroissement notable et rapide du nombre des hématies avec augmentation du taux de l'hémoglobine.

Voici quelques numérations d'hématies effectuées sur des malades au cours du traitement :

Abd., 27 ans. Tuberculose pulmonaire évolutive :

le 10.4 = 3.225.000 ; le 16.4 = 3.800.000.

F. D., 61 ans. Tuberculose pulmonaire évolutive :

le 11.4 = 5.640.000 ; le 19.4 = 5.730.000.

M. B., 24 ans. Cortico-pleurite base droite :

le 9.4 = 5.200.000 ; le 18.4 = 5.450.000.

Ces chiffres concordant avec ceux du travail de PAL et KESSLER cité plus haut, viennent confirmer la thèse soutenue par ces auteurs et permettent d'envisager le chlorhydrate de choline comme médicament des anémies quelle qu'en soit la cause.

CHAPITRE III

ULCÈRES DIGESTIFS

CSAKI (24) de Budapest, devant l'incertitude des différentes thérapeutiques de l'ulcus gastro-duodéal, recherche quelles sont les causes physico-chimiques qui le conditionnent.

Il remarque que, normalement, le suc duodéal reflue de l'intestin dans l'estomac et neutralise l'action de l'acide chlorhydrique. En cas d'ulcus, cette régurgitation diminue ou disparaît. Il essaie en conséquence de remplacer ce suc duodéal déficient par un mélange de cholestérine, de bile et d'extrait de feuilles de sauge, avec un plein succès.

JARNO (25), poursuivant une longue suite de travaux antérieurs, conclut que l'ulcus s'accompagne toujours d'hypocholestérolémie, et que le traitement par l'association bile, cholestérine, rétablit le taux normal du cholestérol sanguin, en même temps qu'il amène dans la plupart des cas la disparition des symptômes de l'ulcus.

E. ROSEMBERG (26) reprit les mêmes recherches et trouva lui aussi que l'hypocholestérolémie de règle dans les ulcus digestifs était améliorée ainsi que les signes cliniques par l'administration de cholestérine.

ROUMAILLAC (27) de Captieux confirme ces faits qui, selon lui, viennent à l'appui de la théorie de BALINT pour qui l'hyperacidité gastrique dans les ulcus n'est que le témoin du déséquilibre acido-basique en faveur de l'acidité de l'organisme, déséquilibre en corrélation avec l'hypocholestérolémie.

Dans ces conditions, il devenait logique d'essayer la cholinothérapie dans les ulcères digestifs.

Il ne s'agit encore que d'une hypothèse que l'avenir pourra infirmer ou confirmer.

OBSERVATION XXIX

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme M. B., femme de chambre, est hospitalisée pour douleurs dans la région épigastrique survenant 5 et 6 heures après les repas et s'accompagnant d'une sensation de faim douloureuse.

A l'examen, elle présente un point douloureux fixe dans la zone pancréatico-cholédocienne trouvé à la palpation et localisé à la radioscopie sur la première portion du duodénum.

Le tubage gastrique montre un abondant liquide de stase.

Un essai de traitement par le tubage duodénal fut sans action.

Par la choline, au contraire, on obtient rapidement la cessation des douleurs subjectives ou objectives ; la malade mange mieux et engraisse. Elle continue son traitement.

Avant le traitement, un examen du sang montrait :

Cholestérol	1 gr. 15
Glucose	1 gr. 10

On trouvera page 93 une radiographie de son estomac et de son duodénum après repas baryté.

Cette malade a subi deux ans après une gastroentérostomie au cours de laquelle on a constaté l'existence d'un ulcère du duodénum parfaitement cicatrisé.

Cependant l'action trophique de la choline sur les ulcères, les plaies et les fistules est à rapprocher des hypothèses de CSAKI, JARNO et ROSEMBERG.

Nous publions deux observations favorables d'ulcères digestifs traités par la choline.

L'amélioration semble due à l'action excitatrice de la choline sur le pancréas et sur le foie.

Elle se manifeste par une reprise très rapide de l'appétit, l'augmentation du poids, la disparition des douleurs spontanées ou provoquées et la cessation de tous les signes cliniques et radiologiques.

M B N 3902

24m

24m

OBSERVATION XXIX

OBSERVATION XXX

(PERSONNELLE ET INÉDITE)

Mme M., 22 ans, entre le 30 août 1930 à l'hôpital pour des troubles dyspeptiques : douleurs abdominales tardives à horaire fixe, pesanteur d'estomac, etc..., que l'examen clinique et radiologique montre liés à un ulcus siégeant sur la deuxième portion du duodénum.

La malade, pendant son séjour à l'hôpital, fut traitée par le chlorhydrate de choline à raison de 0 gr. 04 tous les deux jours.

Sous cette influence, elle reprenait appétit, digérait normalement, ne souffrait plus après les repas. Le point douloureux épigastrique provoqué par la palpation avait disparu et la malade pouvait quitter l'hôpital le 18 octobre suivant, cliniquement guérie.

Ces deux observations de malades en cours de traitement ne peuvent absolument pas justifier cette méthode thérapeutique, mais elles ouvrent la voie à d'autres recherches sur une nouvelle possibilité d'application de la choline.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE 1

DISCUSSIONS ET COMMENTAIRES

La choline, quoique d'application thérapeutique récente, a soulevé de la part de ses partisans une belle diversité d'explications de son action physiologique.

C'est ainsi que, si les auteurs modernes la considèrent avant tout comme un modificateur général de l'organisme — hormone de certaines glandes endocrines, et excitant du sympathique — les anciens auteurs faisaient d'elle un spécifique de la tuberculose.

Ainsi, DEYCKE et MUCH obtenant des cuti-réactions avec un lysat de bacilles de Koch dans une émulsion de cerveau, attribuaient cette action à la lécithine et aux composants de celle-ci : la choline et la neurine.

Ils croyaient à une action de désensibilisation de la choline vis-à-vis de certaines toxines tuberculeuses ; et, de fait, cliniquement la choline semble bien désintoxiquer certains malades, faisant disparaître leurs troubles fonctionnels et généraux.

L'action bactériolytique attribuée par les mêmes auteurs à la choline, est à rapprocher de ce fait qu'on la retrouve toujours, dans les produits de désintégration des lésions bacillaires. De plus, l'expectoration des malades cesse rapidement d'être bacillifère. Le pus des abcès froids traités par la choline semble être aussi le siège d'une bactériolyse puisqu'il se révèle impuissant à tuberculiser le cobaye et que le microscope n'y peut déceler aucun germe pathogène.

Cette action semble aussi confirmée par la protection paradoxale accordée par le leucocyte au bacille qu'il est chargé de détruire.

Enfin, l'idée de MEHLER et d'ASCHER, d'associer la choline aux sels d'or, ouvre une nouvelle voie aux thérapeutes en ajoutant la choline, médicament adjuvant, modificateur de l'état général, aux sels d'or, spécifiques du bacille de Koch.

Parmi les nombreuses critiques qu'a déjà soulevé, en France, le chlorhydrate de choline, il faut citer celles de POLU, élève du Professeur PERRIN, de Nancy, et de plusieurs auteurs lyonnais.

POLU (28) publie de nombreuses observations de tuberculeux et s'élève contre l'hypothèse de CARLES et F. LEURET concernant l'importance du taux de cholestérol sanguin. De plus, il nie à la choline toute action sur la cholestérolémie.

Nous publions un tableau de près de cent dosages du sucre et surtout du cholestérol sanguin qui montre bien la valeur pronostique du taux de ces deux corps.

BONNAMOUR et PIZERA (29), DUFOURT, DESPEIGNES et MATHAIS (30) et CORDIER (31) formulent les mêmes critiques tout en accordant (DUFOURT et ses élèves) une certaine influence à la choline sur la cholestérolémie.

Mais, par contre, dans un article récent, DE RAYMOND (32) publie un compte rendu d'essais effectués avec la choline dans des cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il constate des améliorations remarquables qu'il attribue à l'accroissement du cholestérol sanguin et, par suite, de son pouvoir antihémolytique, et conclut :

« Le chlorhydrate de choline constitue un médicament précieux dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il amène rapidement la disparition des phénomènes fébriles, hémoglobinuriques, en même temps qu'il relève vite l'état général. »

Ces phénomènes sont à rapprocher des théories de PAL et KESSLER et de CARLES et F. LEURET, qu'ils confirment pleinement, montrant bien le rôle réel de la choline sur l'hématopoïèse et son action antihémolysante.

Dans toutes les observations que nous avons publiées, l'amélioration s'est manifestée par une sédation rapide des phénomènes généraux. La température se stabilisant, l'appé-

tit revenait ramenant les forces, le sommeil et le retour au poids primitif et au delà.

MOCOUR a bien dit « qu'il ne suffit pas à un tuberculeux d'engraisser pour guérir ».

C'est exact, mais encore un tuberculeux qui engraisse a-t-il plus de chances de guérison que celui qui maigrit. A plus forte raison lorsque cet engraissement va de pair avec la disparition de la fièvre, de la toux, de l'expectoration, et le retour des forces, et qu'il permet au malade de revenir à une vie normale.

Alors on peut parler suivant le terme de LÉON BERNARD de « guérison sociale » s'opposant à la « guérison anatomique ».

Car, notre malade guéri de sa poussée évolutive et dont l'affection aura perdu son caractère de contagiosité, restera évidemment à la merci d'une nouvelle poussée aiguë, comme le rhumatisant qui, guéri de sa crise articulaire aiguë, reste sujet à de nouvelles poussées ; le salicylate de soude arrêtera cette nouvelle poussée mais il ne permet pas d'enrayer définitivement la marche de l'affection.

C'est un résultat analogue, qu'on obtient par les quelques thérapeutiques actives de la tuberculose, le chlorhydrate de choline en particulier.

CHAPITRE II

CONCLUSIONS

Le chlorhydrate de choline est un médicament de la série biologique. Il paraît jouer le rôle chimique d'un alcaloïde gras.

Comme toutes les substances biologiques faisant partie intégrante du corps humain, son application donne encore lieu à des incertitudes.

Il semble d'ores et déjà certain que le chlorhydrate de choline a dans l'organisme un rôle trophique général dont les résultats les plus évidents sont l'engraissement et l'amélioration des fonctions endocrines en général. Il paraît jouer d'autre part le rôle d'hormone vis-à-vis de certaines glandes ou organes, en particulier le pancréas et les organes hémo-poïétiques.

La choline paraît être en outre un excitant du sympathique et non pas du vague comme on l'avait cru longtemps.

Il semble que dès à présent son emploi soit légitime et heureux dans un certain nombre d'états pathologiques :

Dans les tuberculoses où les résultats favorables dans les statistiques que nous avons pu dépouiller approchent de 25 % pour des améliorations durables qui peuvent jusqu'à un certain point être étiquetées « guérisons au sens social du mot » (Léon BERNARD) et au moins autant d'améliorations importantes passagères ou de survies prolongées dans des cas considérés comme terminaux, et où jusqu'à preuve du contraire, il se présente comme une médication adjuvante non spécifique ;

Dans les anémies où sans le secours d'aucun autre médicament on peut voir le nombre des hématies croître de façon très marquée ;

Dans les états de maigreur et en particulier dans les troubles de la nutrition de l'enfance où l'emploi de la choline amène souvent une amélioration importante de l'état général ;

Dans les ulcères digestifs enfin, où nous pouvons supposer son action très efficace malgré le peu d'observations que nous possédons.

BIBLIOGRAPHIE

(1) DEYCKE et MUCH. Recherches sur les albuminoïdes endo-bacillaires. (*Mediz. Klinik*, Volume 2, 1908.)

(2) DEYCKE et MUCH. La bactériolyse des bacilles tuberculeux. (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, n° 39, 28.9.1909.)

(3) WERNER. Imitation par voie chimique de l'action biologique des rayons X. (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, n° 15, 11.4.1905).

(4) WERNER. Action du radium sur les agents pathogènes des affections et sur l'infection des tissus. (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, n° 34, 22.8.1905.)

(5) WERNER. Imitation chimique des effets des radiations et son emploi pour favoriser la radiothérapie — expériences anciennes (*Shahlenthérapie*. Bd. 1.1912).

(6) WERNER. Imitation chimique des effets des radiations et chimiothérapie du cancer. (*Mediz. Klinik*, n° 28, 14.7.1912).

(7) MEHLER et ASCHER. Contribution à la chimiothérapie de la tuberculose — essais faits avec le borate de choline. (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, n° 14, 8.4.1913).

(8) MEHLER et ASCHER. La chimiothérapie de la tuberculose avec le borate de choline sur la base de l'imitation chimique des rayons Roentgen. (*Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*. Würzburg 1915, t. 33, fasc. 3, p. 221-258).

(9) BAISCH. Traitement des tuberculoses chirurgicales par le borate de choline. (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, n° 29, 1914).

(10) KESSLER. Action de la choline sur l'hématopoïèse. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 25, 1930).

(11) KLEE et GROSSMANN. La choline dans les obstructions intestinales par atonie. (*Presse Médicale*, n° 39, mai 1925).

(12) J. CARLES et F. LEURET. Traitement de la tuberculose par le chlorhydrate de choline. (*Bulletin de Thérapeutique*, n° 4, avril 1930).

— J. CARLES et F. LEURET. Tuberculose et Chlorhydrate de choline. (*Progrès Médical*, n° 44 du 30 octobre 1930).

— J. CARLES et F. LEURET. Technique et valeur du traitement des tuberculoses par le chlorhydrate de choline. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 3.2.31, tome CV n° 5).

— J. CARLES et F. LEURET. (*Bulletin Académie de Médecine*, 18 février 1930).

— J. CARLES et F. LEURET. Communication au Congrès de Liège, septembre 1930.

— J. CARLES et F. LEURET. (*Journal Médical Français*, 1930).

(13) BLANCHETIÈRE et CHEVALIER. Recherche de la choline dans le pancréas et la thyroïde. (*Cr. Soc. Biol.* 1909, t. 11, p. 249).

(14) BUSQUET et PACHON. Action vaso-constrictive de la choline. (*Soc. Biol.*, 1909).

(15) CLAUDE et BLANCHETIÈRE. La choline dans le sang. (*Journ. Physiol. et Pathol. Génér.*, pages 86 à 101, 1907).

(16) DESGREZ et CHEVALIER. Action de la choline dans l'organisme. (*Bull. Acad. Sciences*, 1908).

(17) GAUTRELET. Rôle hypotenseur de la choline dans l'organisme. (*Bull. Acad. Sciences*, 1909).

(18) HERVOUET. Etude physiologique des acides aminés. (*Concours médical*, n° 48, 27.11.1927).

(19) LEMOINE. Qu'est-ce que la Cholestérine ? (*Sciences Médicales*, 29.2.1928).

(20) PARISOT. Pression artérielle et glandes endocrines. (Baillière, Editeur, Paris, 1908).

(21) SAWASAKI de Tokio. La Choline comme hormone du péristaltisme intestinal.

(22) TOSAKU et KINOSHITA. La teneur en choline des tissus animaux. (*Pflüger's archiven für die gesamte physiologie*. Vol. CXXXI, pages 607 à 631, 1910).

(23) F. LEURET et PERY. Essai de traitement de la tuberculose par une médication nouvelle : le Chlorhydrate de choline. (*Journal de Médecine de Bordeaux* février 1930).

(24) CSAKI. Régurgitation duodénale et thérapie de l'ulcus. Février 1925.

(25) JARNO. Nouvelles études sur la pathologie de l'ulcus et sa thérapie, 1927.

(26) E. ROSEMBERG. (M. D. Cleveland Ohio) l'Etiologie et le traitement de l'ulcus gastrique et duodénal — l'usage de la cholestérine et des sels biliaires, 1928.

(27) J.-L. ROUMAILLAC. D'un traitement médical de l'ulcère duodénal ou gastrique basé sur la régurgitation duodénale. (*Journal de Médecine de Bordeaux* du 20.5.29).

(28) POLU. La Cholestérolémie des tuberculeux pulmonaires. Thèse Nancy, 1931, Maloine, Editeur.

(29) BONNAMOUR et PIZERA. Valeur du dosage de la cholestérine dans le sang des tuberculeux pulmonaires et résultats du traitement par la choline. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 20.1.31).

(30) DUFOURT, DESPEIGNES et MATHAIS. Sur l'emploi des injections de choline chez les tuberculeux pulmonaires. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 20.1.31).

(31) CORDIER. Sur l'emploi de la choline chez les tuberculeux. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 27.1.31).

(32) DE RAYMOND. Note thérapeutique sur le traitement de la bilieuse hémoglobinurique par le chlorhydrate de choline. (*Bul. Soc. Pathologie Exotique*, 9.3.32).

(33) AIMES, H. ESTOR et B. TODOROVITCH. (*Le Concours Médical*, 25 janvier 1931).

(34) Giovanni ANDREONI. Le Chlorhydrate de Choline dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Gazette Médicale de France*, 15 novembre 1931).

(35) R. LEVENT. Le Chlorhydrate de Choline. (*Gazette des Hôpitaux*, 11 mai 1932).

Vu, le Président de thèse,

M. LEMIERRE.

Vu, pour le Doyen,

R. CUNÉO.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

